

UNIVERSIDAD DE BARCELONA
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA

AMPOLLAS DE FACIL RUPTURA:
CONTAMINACION POR PARTICULAS EN
RELACION A SU APERTURA.

Memoria que para optar al
Grado de Licenciado presenta:



M^a Montserrat Alavedra i Farell

Barcelona ,Junio de 1988

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0701739279

El trabajo ha sido realizado en la Subunidad de Tecnología Farmacéutica Industrial del Departamento de Farmacia y en el I.U.F.H. (Instituto Universitario de Farmacia Hospitalaria) de la Universidad de Barcelona, bajo la dirección del Profesor Dr. Josep M^a Suñé i Negre.



Autoriza la presentación



A la memòria del meu avi Joan.

A tots els de casa, per la seva
paciència i constant ajuda.

INDICE

Introducción.

PARTE BIBLIOGRAFICA	pág.
1.- Revisión histórica.....	2
2.- La ampolla de uso farmacéutico.....	8
2.1.- Material usado en la fabricación de ampollas....	9
2.2.- Procedimiento para la obtención de las ampollas.....	10
2.2.1.- Fabricación de ampollas por moldeo....	11
2.2.2.- Fabricación de ampollas por estiramiento.....	11
2.3.- Sistemática de fabricación.....	12
3.- Definición de ampollas.....	15
4.- Partes de la ampollas.....	17
5.- Tipos de ampollas.....	21
6.- Contaminación particular en ampollas inyectables....	26
6.1.- Contaminación previa a la administración.....	27
6.1.1.- Contaminación primaria.....	27
6.1.2.- Contaminación secundaria.....	27
6.1.2.1.- Contaminación secundaria exógena.....	28
6.1.2.2.- Contaminación secundaria endógena.....	28

6.2.- Problemática general de la contaminación por partículas.....	29
7.- Contaminación por partículas durante la apertura de la ampolla de vidrio.....	31
8.- Ampollas de fácil ruptura.....	36
8.1.- Tipos de ampollas de fácil ruptura.....	38
8.1.1.- Banda o cinta.....	39
8.1.2.- Rayado con banda separada.....	39
8.1.3.- Rayado con banda superpuesta.....	40
8.1.4.- O.P.C. (One Point Cut).....	40
9.- Riesgos debidos a las partículas.....	42
10.- Límites de partículas contaminantes en inyectables.....	49
11.- Resultados aportados por diferentes autores.....	57

PARTE EXPERIMENTAL

12.- Material y métodos.....	69
12.1.- Material utilizado.....	70
12.2.- Técnicas para el lavado de las ampollas.....	74
12.3.- Dispositivos de ensayo.....	77
12.3.1.- Recuento electrónico.....	78
12.3.2.- Partes del contador electrónico.....	82
12.3.3.- Funcionamiento del contador electrónico.....	84
12.3.4.- Llenado del sistema.....	85
12.3.5.- Preparación de la muestra.....	85

12.3.6.- Método del cálculo de la K en el contador de partículas Coulter • Counter.....	86
12.4.-Pauta de ensayo.....	89
13.- Estudio de ampollas con banda.....	96
13.1.- Resultados experimentales.....	98
13.2.- Discusión.....	104
13.2.1.- Ampollas color blanco.....	104
13.2.2.- Ampollas color topacio.....	115
14.- Estudio de ampollas con rayado y banda separada....	136
14.1.- Resultados experimentales.....	138
14.2.- Discusión.....	142
14.2.1.- Ampollas color blanco.....	142
14.2.2.- Ampollas color topacio.....	148
15.- Estudio de ampollas O.P.C.....	162
15.1.- Resultados experimentales.....	164
15.2.- Discusión.....	168
16.- Estudio comparativo de sistemas de fácil ruptura.....	177
17.- Justificación estadística.....	180
 CONCLUSIONES.....	 185
 BIBLIOGRAFIA.....	 188

INTRODUCCION

Desde sus inicios la vía parenteral se ha ido perfeccionando día a día hasta llegar a ser hoy una de las vías de administración más utilizadas. Dentro de ella, la vía intravenosa ocupa un lugar muy especial en el tratamiento del enfermo. La administración directa de sustancias medicamentosas al torrente circulatorio hace que su acción sea prácticamente inmediata y su distribución uniforme por todo el organismo pero también peligrosa por su irreversibilidad una vez efectuada la administración del preparado medicamentoso.

La introducción directa a circulación sistémica de cualquier preparado farmacéutico hace que éste deba poseer una serie de condicionamientos especiales de estricto cumplimiento, como son la existencia de isotonia con la sangre, esterilidad, apirógena y una ausencia total de partículas contaminantes sólidas.

En los dos últimos años la administración central dedica especial atención al problema de las partículas contaminantes en preparados inyectables. Los controles se han intensificado y los ensayos a efectuar en este sentido cada vez son más exigidos a la industria farmacéutica. Ello da una idea de la importancia que ha adquirido el tema. Pero si bien se intenta la fabricación y existencia en el mercado farmacéutico de medicamentos inyectables exentos de partículas contaminantes, no quiere decir que el problema ya se encuentre solucionado. En efecto, el problema puede aparecer en el momento de tener que abrir el recipiente que contiene la preparación medicamentosa para efectuar su administración; en ese momento, puede producirse la temida y controlada contaminación por partículas. Una de las causas de esta post-contaminación en ampollas inyectables se encuentra en la producción de partículas de vidrio, al efectuar la apertura de dicho recipiente, partículas vítreas que, en parte, se ha demostrado son succionadas hacia el interior debido a la menor presión existente producida durante el cierre de la ampolla. Aumenta, de esta forma, la

peligrosidad de la administración intravenosa al poder ser extraídas y administradas al paciente gran número de estas partículas junto con el preparado medicamentoso.

Con la aparición en el mercado de la ampolla de fácil ruptura, los fabricantes de las mismas, a instancias de la industria farmacéutica, intentan dar respuesta a la exigencia de poder efectuar una apertura fácil, cómoda, rápida y con la mínima producción de partículas de vidrio. La ampolla de fácil apertura ha conseguido, en mayor o menor grado, cumplir con los requisitos que se le planteaban, si bien no consigue eliminar el problema de la contaminación particular vítrea. Es por ello que se han ideado distintos sistemas de fácil ruptura, con el fin de mejorar la calidad de la ampolla, minimizando los problemas que su apertura provoca.

La dosificación existente de ampollas de fácil ruptura, hace necesario el estudio comparativo de las mismas, con el fin de poder ofrecer a la industria farmacéutica unos datos que le permitan escoger la que crea más conveniente y de mayor calidad. En el presente trabajo se efectuara una aportación a este estudio comparativo, analizando cualitativa y cuantitativamente, las partículas vitreas que caen al interior de la ampolla y son producidas al efectuar la apertura de las mismas, comparando los principales sistemas de fácil ruptura existentes en el mercado. Se

pretende así, el proporcionar una información inexistente en la actualidad tendente a la mejora de la calidad de un producto farmacéutico de suma importancia como es la ampolla inyectable.

PARTE BIBLIOGRAFICA

1. REVISION HISTORICA

La idea de la introducción de sustancias medicamentosas a través de una vía distinta a la digestiva surge ya desde muy antiguo. La dificultad principal entre los investigadores en el desarrollo de una nueva vía era la falta de un método idóneo para la administración del preparado al organismo. Uno de estos investigadores fue Erano Alessandrino (1) a quien se otorga el mérito de ser el precursor de la creación de la jeringa, instrumento necesario para el desarrollo de la vía parenteral.

En realidad, la historia de la administración de medicamentos por vía parenteral se inicia en la primera mitad del siglo XIX, cuando Lambert (1) piensa en la posibilidad de introducir mediante inyección sustancias medicamentosas en las capas subcutáneas.

En 1826, el francés Lafarge (1) experimentó con una lanceta cuyo extremo era previamente inmerso en una solución de morfina actuando en el tratamiento sintomático de una neuralgia por punción a lo largo del nervio afectado. Más tarde se usa una lanceta más perfeccionada y acanalada, para la mejor introducción del preparado medicamentoso.

El médico irlandés F. Rynd practicó, en 1844, la primera inyección subcutánea de la que se tiene noticia inoculando localmente un líquido narcótico (1 centígramo de acetato de morfina y creosota) en un caso de neuralgia suborbitaria bajo la capa cutánea con una jeringa especial sin émbolo obteniendo un resultado positivo (1,2,3).

Se atribuye a Charles Gabriel Pravaz (1791-1853) el invento, en 1852, del primer tipo de jeringa con aguja hueca y cuerpo metálico, más práctica y manejable que las anteriormente existentes, efectuando el primer experimento introduciendo percloruro de hierro en un aneurisma (1,2,3).

Béhier sustituyó el tubo metálico de la jeringa por uno de vidrio y es Luer (1) quien diseñó la jeringa totalmente de vidrio a excepción de la aguja (1).

A partir de la segunda mitad del siglo XIX, gracias a Alexander Wood, médico de Edimburgo, la vía parenteral ganó el reconocimiento de la clase médica, contribuyendo a ello el perfeccionamiento de los elementos que intervienen en la forma farmacéutica y en su administración, técnica operatoria y líquidos inyectables convenientemente estudiados, elaborados y dosificados (2).

A través del tiempo, el método de la administración de medicamentos por vía parenteral ha ido perfeccionándose gradualmente y mediante el concepto de la asepsia, se ha convertido en un procedimiento inócuo e indispensable.

Pasteur (1822-1895) introdujo la técnica de la esterilización con calor intermitente que todavía hoy lleva el nombre de pasteurización. Contribuyó al nacimiento de la antisepsia y de la asepsia. Pasteur en Francia y Koch en Alemania, aportan nuevas ideas para combatir la enfermedad, basándose en su conocimiento etiopatológico en vez de tratar solamente los síntomas. Identificar el germen patógeno y encontrar la medicación específica para él, son sus objetivos (4).

Todos estos avances llevan a pensar en la mejor manera de conseguir que los preparados medicamentosos inyectables puedan guardarse de forma óptima hasta el momento de su administración. En 1885, Limousin adoptó pequeños envases de vidrio, cerrados herméticamente, con una dosis medicamentosa en su interior, asegurando así la esterilidad de su contenido. Fue el invento de la ampolla inyectable que, en esencia, ha permanecido hasta nuestros días y parece ser insustituible (2).

Carlo Hunter, en 1859, fue el primero en demostrar que la inyección de solución analgésica con la que experimentaba no era necesario que se aplicara directamente sobre el lugar del dolor, sino que podían obtenerse buenos resultados inyectando en partes del cuerpo alejadas de la zona afectada (1). El hecho hizo pensar que las sustancias medicamentosas eran transportadas por la sangre a todo el organismo y por consiguiente actuaban en el lugar del dolor, lo que sugirió la introducción directa en sangre de los preparados medicamentosos: nació la vía endovenosa con fines terapéuticos.

Ya en 1642 se tienen noticias de la práctica de la administración intravenosa en animales. Unos atribuyen a Hans Jurgen von Wahrendorf, en 1644, la paternidad de esta vía y otros a Christophoro Wren en 1660. De todas maneras hay que destacar el ensayo del primero: introducción por vía

endovenosa a través de un fino hueso de pollo, de vino español a su perro de caza favorito con el fin de darle mayor vigor; el animal acabó completamente embriagado (3).

La inyección endovenosa con fines terapéuticos tiene pues una historia relativamente reciente. En la primera mitad del siglo XIX no tenía buena fama y tan solo se usaba en casos extremos (2). Pero a partir de la segunda mitad de siglo, gracias a los progresos en cuanto a conocimientos fisiopatológicos, farmacológicos y de asepsia, empieza a ser frecuente su uso con éxito.

Se atribuye a Landerer la autoría de la primera inyección directa en vena humana, el 27 de Mayo de 1881, sin resultado satisfactorio, intentando una "esterilización magna" del bacilo de Koch mediante inyección de una solución de Bálsamo del Perú (2).

Guido Baccelli (1832-1916) da a la vía endovenosa el lugar terapéutico que le pertoca al introducir sustancias medicamentosas por ésta vía, en el tratamiento del tétanos y de la neuralgia.

Debido a los avances de este siglo, la elaboración de medicamentos ha pasado a ser parte importante de la industria de cada país. Los medicamentos no pueden ser exclusivamente elaborados por el farmacéutico en su oficina

dé farmacia, de forma individual o en pequeñas partidas, sino que las necesidades del colectivo humano exigen que la mayoría de ellos estén ya preparados y conservados en envases que garanticen la eficacia, estabilidad y seguridad del preparado dentro del periodo de caducidad calculado para que en cualquier momento pueda ser administrado al paciente.

2. LA AMPOLLA DE USO FARMACEUTICO

Desde que Limousin, en 1885, adoptó pequeños envases de vidrio cerrados herméticamente con dosis para una sola inyección que aseguraban la esterilidad de su contenido, la ampolla ha sido uno de los recipientes universalmente usados para contener sustancias medicamentosas para inyección.

Debido a las características intrínsecas del material que lo constituye, la ampolla de vidrio sigue siendo, hoy día, insustituible (junto con el vial, también de vidrio)

como envase de sustancias inyectables especialmente cuando se trata de pequeños volúmenes. Estos preparados, muchos de ellos administrados por vía intravenosa directamente a circulación sistémica, deben conservarse perfectamente, evitando toda posible alteración así como su posible interacción con el material que constituye el contenedor al igual que la agresión procedente de agentes externos. El vidrio es el que por su impermeabilidad a líquidos y gases, su propiedad de ser prácticamente inatacable por agentes físicos, químicos y biológicos, su alta resistencia a la temperatura y a la humedad y su inercia frente a la sustancia que guarda, el material idóneo para la conservación de productos inyectables.

2.1. Material usado en la fabricación de ampollas.

El material usado para su fabricación debe ser el vidrio de borosilicato tipo I, considerado el tipo ideal para envasar preparados inyectables (5,6,7). Se puede esterilizar y usar en toda clase de preparados, tal y como indican las diferentes farmacopeas (7,8,9,10). Comercialmente se denomina a este tipo de vidrio "vidrio neutro", si bien es más correcto y acertado llamarlo de alta resistencia hidrolítica o vidrio de tipo I, caracterizándose por la baja cesión alcalina, la baja cesión total y despreciable cesión ácida en cuanto se refiere a sus características químicas; por un bajo coeficiente de

dilatación térmica lineal y por ello una notable resistencia a los saltos térmicos en lo que se refiere a sus características físicas.

Las farmacopeas consultadas también contemplan un vidrio de tipo II para envasar preparaciones medicamentosas inyectables. Se trata de vidrio de composición sódico-cálcica que ha sufrido un tratamiento superficial de neutralización con anhídrido sulfuroso (SO_2); en el proceso de fabricación de la ampolla se produce una migración de los iones sodio hacia la superficie del vidrio debido a la alta temperatura a que se somete, eliminándose como SO_4Na_2 por simple lavado y un cambio microcristalino de su estructura. La resistencia hidrolítica es buena, debiéndose tener solamente en cuenta no guardar en ellos soluciones de pH superior a 7 (11,12).

2.2. Procedimiento para la fabricación de las ampollas.

Existen dos procedimientos a nivel industrial para la elaboración de ampollas:

- * por moldeo
- * por estiramiento

2.2.1. Fabricación de ampollas por moldeo.

Actualmente este procedimiento no se utiliza. Consiste en verter vidrio previamente fundido en moldes y dejar que se enfrien. Se obtenían unidades de paredes gruesas y heterogéneas, que no podían ser sometidas posteriormente a tratamientos térmicos (13).

2.2.2. Fabricación de ampollas por estiramiento.

Es la técnica usada actualmente. Consiste en trabajar unos tubos de vidrio de diámetro uniforme, consiguiéndose así recipientes de paredes finas y lisas.

La fabricación de ampollas inyectables por estiramiento se encuentra totalmente mecanizada, disponiéndose, para la fabricación de ampollas normales, de grandes máquinas que realizan todo el trabajo, ocupan relativamente poco espacio y que forman una perfecta cadena de fabricación. La cadena la constituyen dos grandes bloques, cada uno formado por una sofisticada máquina. Estos bloques son:

* Una máquina circular de funcionamiento rotacional, provista de numerosos sopletes que, a partir de un tubo de vidrio (blanco o de color) de determinado diámetro (según la ampolla a fabricar), forma la ampolla.

* Máquina estrecha y larga, en donde se situa la cadena de impresión de la ampolla, control de sus dimensiones (estrangulamiento y rama), creación del aro de rotura y mufla a unos 600°C que eliminará las tensiones que pudiera tener el vidrio dándole una mayor homogeneidad.

2.3. Sistemática de la fabricación.

La ampolla se fabrica a partir de tubos de vidrio que son suministrados a la fábrica en lotes, clasificados por diámetro de tubo y grosor de pared (dimensiones sujetas a un máximo de variación y tolerancia). Estos lotes de tubos de unos 2-2.5 metros, se suministran envueltos en plástico duro, por lo que se consideran limpios (pero no estériles).

Para fabricar la ampolla, se toma el tubo de vidrio del diámetro deseado (según la ampolla a fabricar) y se introduce por la parte superior del aparato de sopletes. Cada tubo servirá para fabricar gran número de ampollas. La fabricación empieza cuando una serie de sopletes calientan y ponen al rojo la parte inferior del tubo en una longitud correspondiente a la rama de lo que será la futura ampolla. Este calentamiento servirá para que la máquina realice, mediante tirón, el moldeado del tubo, formando el cuello, estrangulamiento y rama de la misma. El estrangulamiento se realiza mediante un disco de acero que dispone de un movimiento de rotación, disco que erosionará levemente el

vidrio, pero sin influir en la posible rotura del cuello de la ampolla. Acto seguido, otra serie de sopletes se encargan de separar la ampolla del tubo de vidrio, después de lo cual, varios sopletes más calientan la parte inferior de la ampolla, haciendo que el aire acumulado en su interior salga de ella, formando una fina burbuja de vidrio fundido, que se elimina por soplete, quedando el orificio en embudo abierto en la parte superior de la ampolla.

Después de esto, la ampolla ya formada, cae sobre una cadena transportadora que se encarga de hacerla pasar por todo el proceso de acabado y estabilización.

Primeramente, pasa por unos controles que miden las dimensiones del estrangulamiento y de la rama de cada ampolla, aceptando un máximo de tolerancia y desechándose las ampollas con dimensiones superiores a las establecidas.

A continuación, se rotulan las ampollas, imprimiéndose lo deseado por el laboratorio farmacéutico cliente, después de lo cual se imprime el aro de rotura ("color break") en el estrangulamiento de la ampolla; este aro de pintura no será efectivo hasta que la ampolla pase por la mufla a 600°C (aproximadamente), para sufrir un proceso de vitrificación, después del cual ya ejercerá su función de tener una tensión distinta a la del resto del vidrio, que hará que sea más fácilmente rompible por este lugar. Además de esto, en la

mufla la ampolla de vidrio homogeneiza las tensiones que se crean en ella durante el proceso de fabricación (14).

3. DEFINICION DE AMPOLLA.

Las diversas farmacopeas y algunos autores en sus respectivas obras, definen la ampolla de uso farmacéutico destinada a la conservación de los preparados inyectables, presentándola como un elemento indispensable para dicho uso.

La Farmacopea Española, Novena Edición (8), la define como: "Recipiente de vidrio, de formas variadas, con una o dos puntas, destinadas a contener en condiciones de esterilidad, medicamentos inyectables".

Las Farmacopeas Francesa (9), Italiana (10) y Europea (7), ofrecen parecidas definiciones de la ampolla, estableciendo que son recipientes enteramente de vidrio, de paredes finas y en las cuales el cierre, después del llenado, se efectúa por fusión. El contenido se obtiene después de la rotura del envase de vidrio de una sola vez.

Casadio (15) aclara que las ampollas para guardar preparaciones inyectables son recipientes de vidrio, blanco (actualmente puede ser de color), generalmente de dos formas:

- * Con dos puntas, existiendo una relación entre la longitud de la parte cilíndrica y el diámetro entre 3,5 y 5.

- * Con fondo plano, existiendo una relación longitud parte cilíndrica/diámetro entre 2 y 4.

4. PARTES DE LA AMPOLLA.

A medida que ha ido evolucionando el campo de la industria farmacéutica, la ampolla destinada a la conservación de preparados inyectables ha ido modificándose, normalizándose tanto morfológica como dimensionalmente, siendo sometidos los envases después de su fabricación a controles de calidad que admiten o rechazan las unidades de cada partida fabricada. Para ello, ha sido preciso definir cada una de las partes que componen la ampolla, partes que Donada (16) enumera y define de la siguiente forma:

* **Fondo:** Plano o semiesférico, éste último empleado preferentemente para el envasado de líquidos viscosos.

* **Cuerpo:** De paredes rectas y lisas, lo constituye el cilindro que condiciona la capacidad de la ampolla.

* **Hombro:** Parte superior del cuerpo, de forma semiesférica que efectúa la unión entre el cuerpo de la ampolla y la rama, a través del estrangulamiento y el bulbo.

* **Estrangulamiento:** Cada vez aparece con más frecuencia en las ampollas, con el fin de facilitar su apertura para la extracción del medicamento que la ampolla guarda en su interior.

* **Bulbo:** Ensanchamiento comprendido entre el estrangulamiento y la rama.

* **Rama:** Parte superior de la ampolla, de paredes algo convergentes y luz más o menos abierta; para suspensiones oleosas, se emplean ampollas de cuello más ancho.

* **Embudo:** Terminación superior de la rama de la ampolla con forma de embudo que puede llegar abierta para facilitar el llenado, o cerrada, en cuyo caso ha de

cortarse antes de proceder a su utilización para el llenado.

La fabricación automática de las ampollas hoy en día, permite obtener gran uniformidad en su producción.

Se ha de tener en cuenta que la capacidad de las ampollas ha de ser algo superior al volumen que ha de ocupar su contenido. éste se albergará en la parte cilíndrica o cuerpo de la ampolla, para poder ser recuperado con facilidad. La apertura de la ampolla se efectúa por rotura en la zona del estrangulamiento, quedando escindida la rama y bulbo, del cuerpo, produciéndose pérdidas en el caso de quedar parte del contenido en la zona del bulbo y rama, ya que ésta es rechazada.

Otra posibilidad que debe tenerse en cuenta es la sobredosificación en volumen (alrededor de un 10% más por término medio) (17), ya que el preparado medicamentoso no puede ser extraído totalmente del interior de la ampolla ni tampoco ser administrado directamente, sino que existen dispositivos de administración, cuyas características de manejo pueden dar lugar a pérdidas. En preparados con vehículo oleoso, este hecho cobra una especial importancia debido a que la viscosidad es más elevada que en las soluciones acuosas, pudiéndose perder una mayor cantidad de producto. Por ello las ampollas destinadas a este uso suelen

ser de fondo semiesférico para que así sea más fácil la extracción del líquido medicamentoso.

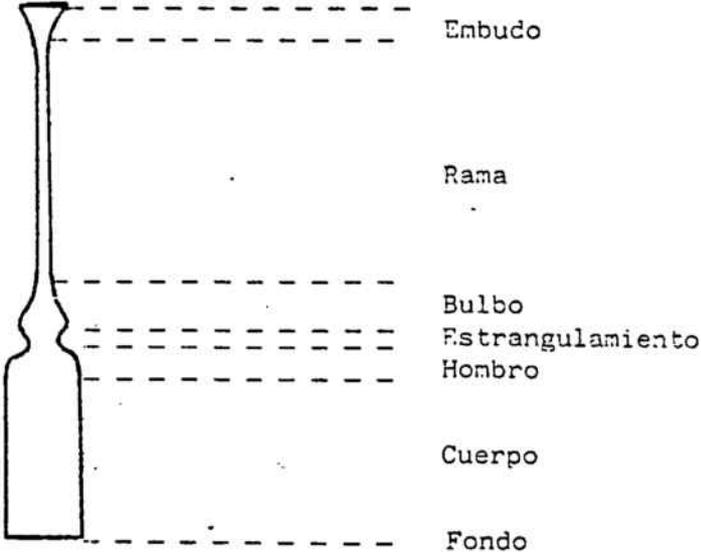


fig. 1

5. TIPOS DE AMPOLLAS.

El diseño de las ampollas para productos inyectables es fundamental para la idónea conservación, transporte, extracción y posterior utilización del preparado.

Las ampollas han de ser de líneas redondeadas que permitirán una más fácil extracción de su contenido y mayor facilidad de su manejo durante la administración. La presencia de aristas pronunciadas no hará otra cosa que entorpecer las operaciones mencionadas y aumentar la fragilidad de la ampolla.

Muchos son los tipos de ampollas que existen. Nogueira Prista (13) ofrece una clasificación según su forma y capacidad y la elección de una u otra dependerá del fin a que vayan destinadas en cada caso. Las clasifica por grupos, a los que asigna una letra (fig. 2) y define de la siguiente forma:

A) Ampollas de dos puntas generalmente destinadas a administración de soluciones bebibles.

B) Ampollas vulgares, sin estrangulamiento.

C) Ampollas facetadas, sin estrangulamiento.

D) Ampollas con estrangulamiento.

E) Ampollas con embudo, principalmente destinadas al acondicionamiento de polvos o liofilizados.

F) Ampollas con gancho, para administración de grandes volúmenes de líquidos.

G) Ampollas de formato esférico o semiesférico.

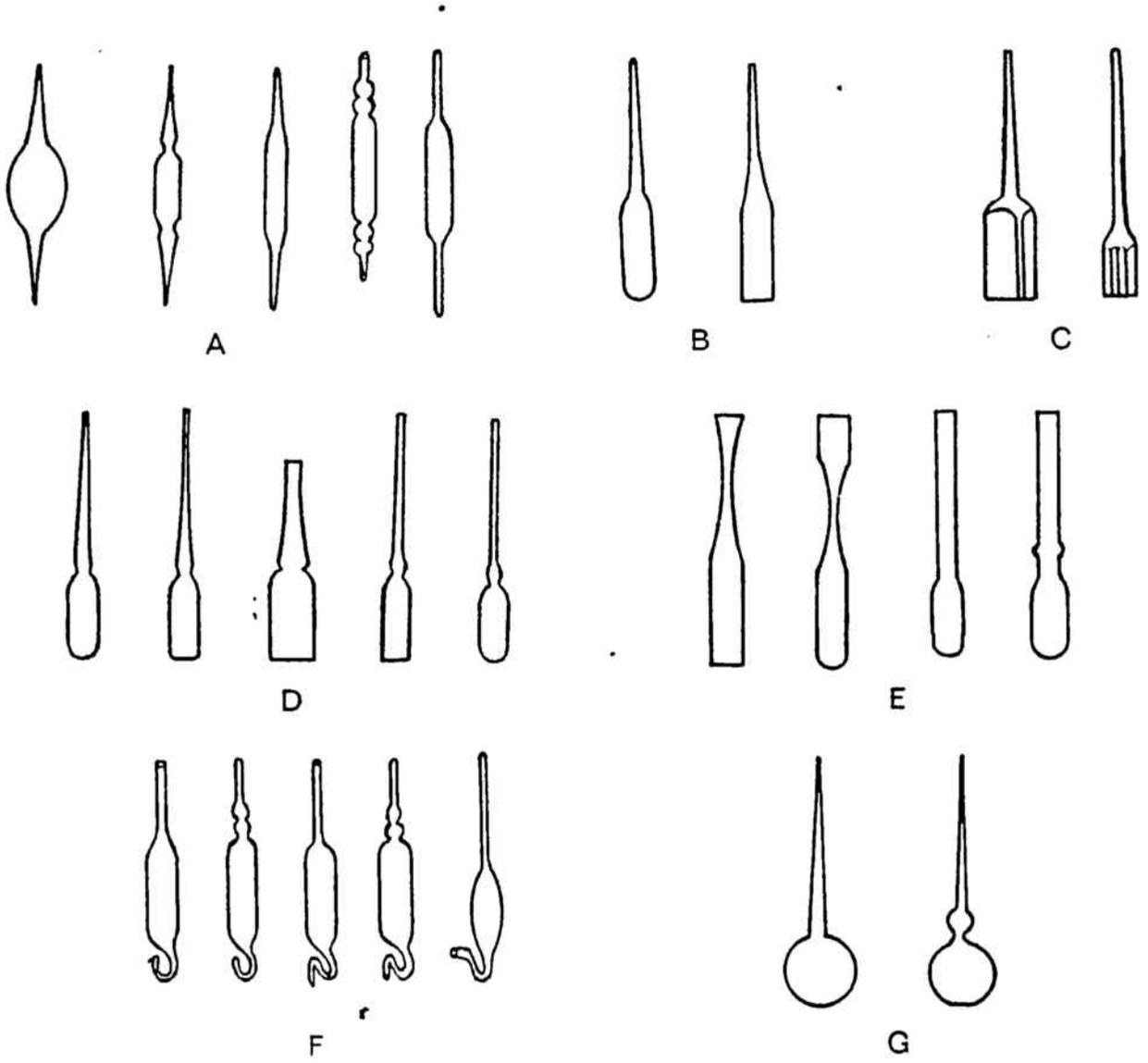


figura 2

Las ampollas con estrangulamiento son las más usadas para pequeños volúmenes. Se ha especificado más acerca de ellas, clasificándolas en una serie de formas. Así, por ejemplo, las normas técnicas DIN (18) establecen las siguientes:

A) Rama corta con extremo cortado (no en embudo y abierto).

B) Rama larga con extremo cortado (no en embudo) y abierto.

C) Rama larga con extremo en embudo y abierto

D) Rama larga con extremo en embudo y cerrado.

El proyecto de normas UNE (19) toma la clasificación anterior y añade nuevas formas:

E) Rama larga con extremo no en embudo y cerrado.

F) Rama larga con extremo no en embudo, cortado y abierto. Carecen de bulbo.

G) Rama larga con extremo en embudo. Carece de bulbo.

H) Ampolla de dos puntas, con un extremo abierto y el otro cerrado.

Así contemplan la mayoría de ampollas con estrangulamiento de uso más frecuente.

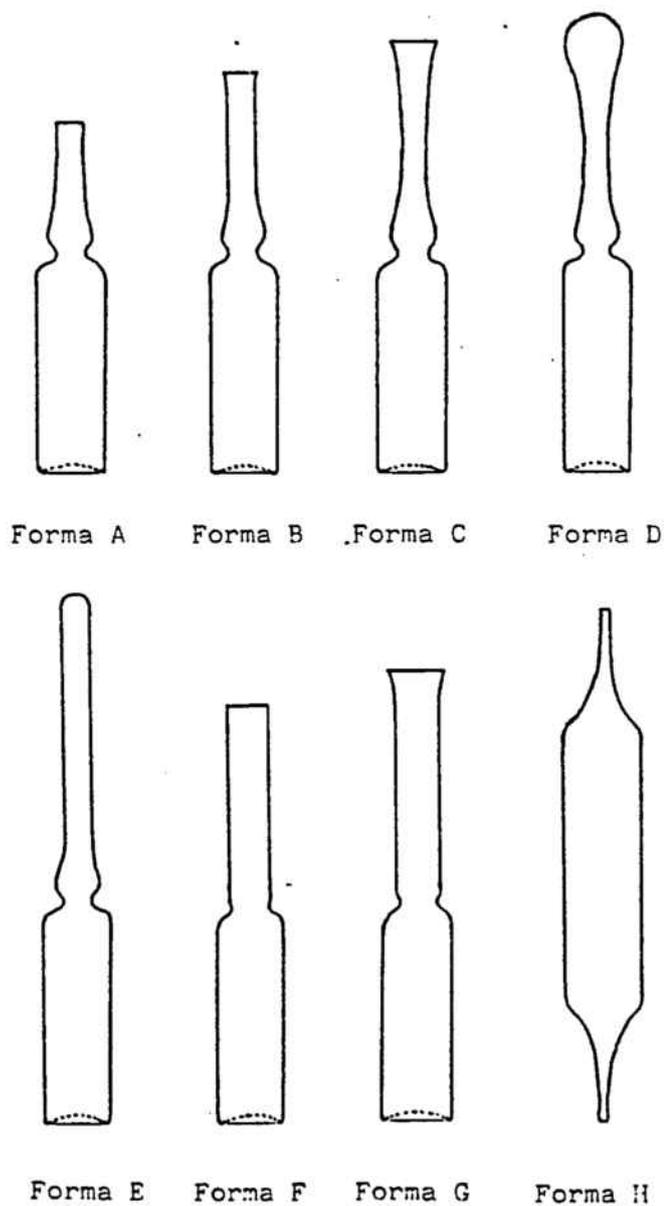


fig. 3

6. CONTAMINACION PARTICULAR EN AMPOLLAS INYECTABLES.

La contaminación en una preparación farmacéutica, viene definida por Azria (20) del siguiente modo: "Todo elemento indeseable visible o invisible a simple vista, que normalmente no debe acompañar una preparación farmacéutica o su material de administración, será considerado como contaminante particular con independencia de que su presencia tenga o no consecuencias reconocidas o no comprobadas aún, sobre los caracteres organolépticos, la estabilidad y la inocuidad de la preparación".

Atendiendo específicamente a los preparados medicamentosos por vía parenteral, se pueden diferenciar claramente dos tipos de contaminación según sea el momento en que ésta se produce: La contaminación previa a la administración y la que tiene lugar durante el proceso de preparación y aplicación del inyectable al paciente.

6.1. Contaminación previa a la administración.

Desde el inicio mismo de la fabricación del preparado inyectable la contaminación ya tiene lugar. Ésta se puede ir desglosando en varias fases y, según estas, se clasificará en:

- * Contaminación primaria
- * Contaminación secundaria

6.1.1. Contaminación primaria. Se considera como la contaminación que proviene del entorno físico, es decir, de la atmósfera y medio ambiente, cuya presencia es inadecuada e incluso puede ser perjudicial para el fin al que va destinado el inyectable.

6.1.2. Contaminación secundaria. Puede a su vez subdividirse en :

- * Contaminación secundaria exógena
- * Contaminación secundaria endógena.

6.1.2.1. Contaminación secundaria exógena. Se refiere a la contaminación incorporada durante el proceso de fabricación. Puede reducirse en gran manera mediante una adecuada tecnología y un cumplimiento estricto de las normas de buena fabricación y control del proceso (GMP).

6.1.2.2. Contaminación secundaria endógena. Es la contaminación producida por partículas diversas una vez finalizado el proceso de fabricación propiamente del inyectable y que se escapa la mayoría de veces del control a que son sometidas las formas farmacéuticas acabadas. Se podrían destacar como fuentes de contaminación secundaria de tipo endógeno (21), la distribución, almacenado y transporte de las formas inyectables una vez elaboradas, los dispositivos de administración (que pueden estar ya contaminados) y, como más importante la contaminación que se produce en el momento de abrir la ampolla con la inclusión en el preparado de gran número de partículas vítreas del mismo envase.

6.2. Problemática general de la contaminación particular.

Los contaminantes particulares, una vez introducidos en el organismo, pueden ser causa importante de diversos trastornos, adquiriendo una especial relevancia en el caso de que la administración se efectue por vía endovenosa, llegándose incluso a poder producir lesiones de carácter irreversible para el paciente (22,23,24).

El problema ha sido estudiado ampliamente, lo que ha llevado a una mejora en la calidad del inyectable al conseguir disminuir el riesgo de introducción de partículas en él. Ahora bien, el problema no se encuentra totalmente resuelto y la contaminación sigue presente, ya sea en una u otra fase del proceso desde el inicio de la fabricación de la forma farmacéutica hasta el momento de la administración.

La materia contaminante en toda su amplitud puede proceder, como mínimo, como consecuencia directa de:

- 1- Materia Prima.
- 2- Material contaminado (ejemplo: material mal lavado).
- 3- Filtros.
- 4- Medios de administración contaminados.
- 5- Técnicas de administración impropias empleadas en los medios hospitalarios.

- 6- Reacciones químicas o físicas entre el recipiente y el preparado.
- 7- Reacciones químicas o físicas entre el recipiente y sus componentes.
- 8- Apertura del envase para la administración del medicamento.

Todos los autores coinciden en que la eliminación de los materiales contaminantes particulares puede efectuarse mediante filtración final durante la administración del preparado al paciente(23), si bien esto no es viable en el caso de que el preparado medicamentoso esté en forma de suspensión e, incluso, emulsión: tan solo sería factible en el caso de sistemas dispersos homogéneos, es decir, de disoluciones verdaderas.

En el cuadro 1 (25) se exponen los principales contaminantes en preparados inyectables.

Tipo	Naturaleza	Aspecto
Metálicos	Hierro, acero inoxidable, aluminio, cobre	Partículas
Vidrio		Astillas, partículas
Productos químicos sólidos (diferentes a las impurezas de fabricación)	Productos de caramelización, compuestos químicos diversos, humos de combustibles líquidos	Partículas/precipitados/partículas
Asbesto	Crisotilo (asbesto blanco) Crocidolita (asbesto azul)	Fibras Fibras
Elastómeros	Caucho	Partículas
Materiales plásticos		Gránulos
Toxinas	Sustancias pirógenas Aflatoxinas	
Diversos	Textil, papel, celulosa, cabello, escamas, uñas, esporas, vegetales, polen, pelos, insectos muertos, cenizas volátiles, humo de tabaco, polvo insecticida	Fibras

-Cuadro 1-

7. CONTAMINACION POR
PARTICULAS DURANTE LA
APERTURA DE LA AMPOLLA DE VIDRIO.

El problema de la contaminación por partículas en las ampollas inyectables puede agravarse con la contaminación adicional producida por las partículas de vidrio procedentes de la ruptura de la ampolla en el momento de la extracción del líquido medicamentoso para su posterior administración y de la cual no existen límites prescritos.

Por consiguiente, una de las grandes desventajas de las ampollas de vidrio, creadas por Limousin en 1885, y posteriormente perfeccionadas por la industria farmacéutica, hasta la consecución de las ampollas de fácil ruptura, es el considerable número de partículas vítreas de pequeño tamaño y algunas de mayores dimensiones que se producen en el momento de la apertura de dichas ampollas por presión entre cuerpo y rama (11, 26, 27, 28, 29, 30, 31) y que, en su mayor parte, son succionadas al interior del envase debido a la reducida presión que existe en su interior, producida durante el cierre de la ampolla por calor a la llama (8, 13, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37).

Los fragmentos vítreos caídos en el interior del envase pueden ser aspirados fácilmente por la aguja de la jeringa durante la manipulación clínica de la ampolla en el momento de la administración. Sea cual sea el diámetro interno de la aguja usada siempre podrá aspirar pequeñísimas partículas de polvo vítreo que serán administradas al paciente, con los consiguientes riesgos que pueden comportar.

Se ha consultado el diámetro de las agujas en las Normas U.N.E. (38), en donde se clasifican según el diámetro exterior de la aguja y un código de colores (cuadro 1) (39), correspondiendo a cada una un diámetro interno y externo del tubo de la aguja que se ajusta a lo especificado en el cuadro 3.

Estos cuadros, además de normalizar este material clínico, ayudan a clarificar y hacer más fácil la elección de la aguja adecuada en cada caso por parte del personal a cargo de llevar a cabo la administración del preparado vía parenteral y reducir al máximo el riesgo de la introducción de material vítreo en el torrente circulatorio.

Diámetro exterior nominal (mm)	Código color	Longitud efectiva nominal recomendada (mm)					
		12	16	25	30	40	50
		0.40	gris medio.	x			
0.45	marrón claro		x				
0.50	naranja	x	x				
0.60	azul			x	x		
0.70	negro			x	x	x	
0.80	verde			x		x	x
0.90	amarillo			x		x	
1.10	crema			x	x	x	x
1.20	rosa			x		x	x

-Cuadro 2-

Diámetro nominal (mm)	Diámetro exterior (mm)		Diámetro interno mínimo (mm)	
	Mínimo	Máximo	Pared normal	- delgada
0.40	0.39	0.42	0.20	-
0.45	0.44	0.47	0.25	-
0.50	0.49	0.53	0.25	-
0.60	0.60	0.65	0.32	-
0.70	0.69	0.73	0.40	-
0.80	0.79	0.83	0.50	-
0.90	0.86	0.92	0.55	0.65
1.10	1.03	1.12	0.65	0.75
1.20	1.20	1.30	0.80	0.95

-Cuadro 3-

Dimensiones del tubo de la aguja

La apertura de las ampollas en la práctica clínica diaria no es siempre una fase de fácil realización. Así pues, ampollas de pequeña capacidad permiten, en general, una fácil apertura; en cambio, cuando se trata de ampollas de capacidad mayor, la apertura llega a ser tremendamente difícil debiéndose recurrir a veces para conseguirla a sistemas poco ortodoxos y desaconsejables como pueden ser golpes efectuados con tijeras, espátulas y otros instrumentos consistentes, lo que es una fuente mucho mayor

de contaminación que la que se produciría en el caso de una fácil y normal apertura.

Originariamente, las ampollas eran abiertas con la ayuda de una pequeña lima metálica o de plástico con cristales de carborúndum, efectuando una incisión en el cuello con dicha lima para facilitar la apertura al presionar en la rama. Se formaba gran cantidad de polvo de vidrio en este proceso de limado del estrangulamiento, lo cual aumentaba la contaminación que se aportaba al abrir la ampolla (30). Para paliar el problema, aparecieron en el mercado las ampollas llamadas de fácil ruptura, con diversas variantes hoy en día, pero con el mismo principio : debilitar la zona del estrangulamiento para facilitar la apertura por simple presión. Aún así, la ruptura no es perfecta y siguen produciéndose partículas vítreas, aunque parece que el número de ellas queda reducido respecto al tradicional método de apertura de las ampollas. Además vinieron a eliminar el coste excesivo que, para el laboratorio farmacéutico, representaba el tener que aportar a cada unidad inyectable la correspondiente lima. Pero aún actualmente sigue siendo frecuente ver este artículo en la mesa de practicantes, los cuales se ayudan de él en casos de difícil apertura. Esto significa que las técnicas usadas aún han de ser perfeccionadas para permitir la ruptura adecuada, correcta y fácil.

8. AMPOLLAS DE FACIL RUPTURA

El gran problema que constituye la producción de partículas vítreas de muy diversos tamaños en el momento de la apertura de la ampolla, al igual que la incomodidad y, por supuesto, el elevado coste económico que supone la incorporación de una lima a cada ampolla inyectable, llevó a la aparición de un tipo de ampollas que pudieran ser abiertas por otro sistema y a ser posible produciendo menor número de partículas de vidrio. Así surgieron las ampollas de fácil ruptura, mal llamadas ampollas autorrompibles (31, 40, 41, 42) cuya apertura se efectúa por simple presión en

la rama sujetando el cuerpo de la ampolla. En la zona de estrangulamiento de la ampolla se situa la llamada banda o aro de ruptura, zona de baja resistencia mecánica provocada según diversas tecnologías, permitiendo abrir la ampolla sin la ayuda de ningún dispositivo accesorio.

El tratamiento de la zona del estrangulamiento con un esmalte vitrificable de coeficiente de dilatación distinto al del vidrio, hace posible la creación de una zona más frágil que permite la apertura de la ampolla por simple presión en la rama.

La fragilidad de la zona puede modificarse utilizando diferentes tipos de esmalte, estudiando la diferencia entre los coeficientes de contracción y dilatación de la sustancia aplicada y del vidrio de la ampolla (40).

Esto ha contribuido a que la fuerza que ha de ser aplicada para la apertura de la ampolla en el momento de su uso sea pequeña y, por lo tanto, pueda ser abierta fácilmente y con comodidad, aún cuando ha de poseer la resistencia mecánica necesaria para sobrevivir al proceso industrial a que es sometida antes de su uso final. Por otra parte, según estudios realizados por Ernerot y Dahlinder (30) sobre la producción de partículas de vidrio durante la fase de apertura comparando las ampollas abiertas con la ayuda de una lima y las de fácil ruptura, se observa una

reducción considerable de la producción de partículas vítreas en las últimas, pero estando lejos todavía de ser totalmente eliminadas:

8.1. Tipos de ampollas de fácil ruptura.

La necesidad creciente de obtener ampollas para uso farmacéutico que permitiesen una mejor apertura reduciéndose a la vez la producción de partículas vítreas, llevó a la aparición de cuatro sistemas distintos para crear la zona de fácil ruptura (31, 40, 41).

8.1.1. Banda o Cinta.

8.1.2. Rayado con banda separada.

8.1.3. Rayado con banda superpuesta.

8.1.4. O.P.C. (One Point Cut).

La contaminación por partículas de vidrio sigue estando presente (aunque minimizada), pero la apertura se efectúa con mayor facilidad (31, 40), aunque existen variaciones entre los distintos fabricantes (40).

A continuación se definen los 4 sistemas actualmente usados marcando las diferencias existentes entre ellos.

8.1.1. Banda o Cinta.

Se aplica una banda de material cerámico, esmalte, pintura especial o metal noble en la zona del estrangulamiento de la ampolla, produciéndose así una zona de mayor inestabilidad.

Tras la aplicación de la banda, las ampollas se someten al paso por mufla (paso obligado para eliminar las tensiones físicas producidas durante el proceso de fabricación) produciéndose la vitrificación del esmalte precedido de la destrucción del vidrio de la zona (43).

La diferencia entre el coeficiente de dilatación y el de contracción da lugar a un distinto coeficiente térmico de expansión, lo que provoca una zona con un gran número de fisuras longitudinales y, por consiguiente, de gran fragilidad. Controlando el espesor de la capa de esmalte, se puede conseguir una zona de gran tensión, pero insuficiente para la ruptura espontánea de la ampolla.

8.1.2. Rayado con banda separada.

Se procede al mayor debilitamiento de la zona del estrangulamiento mediante el llamado rayado en la superficie. Esto se efectúa mediante una sierra circular pivotante y situada en el tren de fabricación de la ampolla,

que se adapta perfectamente a la morfología del estrangulamiento, asegurándose así la misma profundidad en cada lote de ampollas.

A 1 mm por encima de la zona rayada se aplica la banda de cerámica o pintura de la manera ya indicada en el apartado anterior.

Para unos, esta banda sería solamente una señal que marcaría el carácter de ampolla de fácil ruptura y para otros contribuye también al debilitamiento de la zona (40).

8.1.3. Rayado con banda superpuesta.

La banda se aplica sobre el rayado efectuado previamente. Según los fabricantes, la cinta encima del rayado impide la formación de partículas al abrir la ampolla, en especial si la cinta es de metal noble.

8.1.4. O.P.C. (One Point Cut).

La ampolla posee una pequeña incisión en la zona del estrangulamiento que le da gran inestabilidad contribuyendo a su fácil apertura y un punto esmaltado en la parte del bulbo. Los fabricantes aseguran que visualizando en la parte superior el punto esmaltado y presionando sobre él, se obtiene una fácil apertura. Parece ser que se reducen las

dispersiones en los valores de fuerza de ruptura y también disminuye el número de partículas desprendidas en comparación con otros métodos (40, 44).

9. RIESGOS DEBIDOS A LAS PARTICULAS.

Los medicamentos que deben ser administrados por vía parenteral han de poseer especiales requisitos de calidad, adicionales a los de los demás medicamentos de administración por otras vías. Han de ser:

- * Estériles.
- * Libres de pirógenos
- * Libres de partículas visibles (45, 46, 47).

En preparados inyectables se define a la materia particular como aquel material, móvil e insoluble, presente de manera accidental, en el preparado y que puede ser dañina su administración a humanos, especialmente cuando la ruta de administración es la intravenosa (7, 9, 23, 24, 46, 47).

Siguiendo las normas GMP (Good Manufacturing Practice), se requiere la inspección final de cada receptáculo antes de su aprobación para la venta. Teniendo en cuenta las condiciones de iluminación, tiempo de observación y habilidad de la persona que efectúa la inspección, generalmente se rechazan unidades que contienen partículas mayores de 40-50 μm , estando sujeta esta apreciación a variaciones subjetivas del observador e incluso a su fatiga. Para que tales variaciones no tengan consecuencias importantes sobre el resultado final del examen, existen máquinas que automáticamente rechazan las ampollas que presentan partículas de un determinado tamaño ya en la fase de control final del producto acabado (11).

La media del ojo humano no puede detectar partículas menores de 25 μm , aún disponiendo de un equipo especial y con entrenamiento, siendo la detección normal a partir de 40 μm (9).

Las partículas de tamaño inferior a 50 μm son el principal problema en las soluciones parenterales y pueden

ser el origen de graves accidentes. Todo esto ha condicionado que el ojo humano sea sustituido por la máquina programable, obteniéndose así una mayor seguridad en los resultados.

Es importante que esta selección en las ampollas inyectables al final de la producción sea efectuada con gran fiabilidad y seguridad, pues, tal y como se ha mencionado ya, la contaminación particular producida en el momento de la apertura de la ampolla, se sumará a la ya existente en su interior antes de esta fase, incrementándose el conjunto contaminante y el riesgo a que se verá sometido el paciente en caso de usarse la vía endovenosa.

Desde la primera inyección directa a vena humana, realizada por Landerer en 1881 (2), sin resultado satisfactorio, la introducción en la circulación sanguínea de partículas de muy diversa naturaleza durante la administración intravenosa, ha traído consigo accidentes vasculares muchas veces de carácter irreversible para el paciente.

Las partículas pueden ser aspiradas por la aguja y una vez introducidas en la circulación, los accidentes que se pueden producir serán consecuencia lógica del recorrido que las partículas realicen.

Para tener una idea clara de lo que puede suceder con una partícula una vez introducida en la circulación sanguínea, se puede imaginar el recorrido que seguirá al ser introducida durante la administración de un preparado medicamentoso en vena radial del brazo derecho de un individuo.

En este caso, la partícula viajará hacia la cavidad derecha del corazón, siguiendo un recorrido en el que habrá poca probabilidad de que se aloje o adhiera a la pared de los vasos, ya que el calibre de los mismos irá aumentando a medida que se acercan al corazón. Al acceder a la aurícula derecha pasará al ventrículo derecho por la válvula tricúspide y accederá a la circulación menor a través de la arteria pulmonar, la cual finaliza en una estrecha red de capilares cuyo diámetro es de 7-15 μm y donde cualquier partícula que exceda de estas medidas puede quedar retenida y obturar en parte o totalmente el capilar, dando lugar a problemas de embolismo pulmonar (48).

Se ha comprobado que algunos de los pacientes sometidos a la administración intravenosa durante largo tiempo, mueren de insuficiencia pulmonar o presentan graves problemas a este nivel (45, 49, 50).

Estudios realizados en animales de experimentación han demostrado que la administración prolongada de partículas

por esta vía puede causar problemas clínicos de diversa importancia según sea la zona afectada.

Si las partículas administradas junto a la solución intravenosa pasan la red capilar pulmonar, entrarán en la circulación mayor, pudiendo ocasionar la oclusión de pequeñas arteriolas de órganos tan vitales como cerebro, ojo, riñón, hígado y bazo, especialmente irrigados y a su vez con mayor posibilidad, dado el pequeño diámetro de los capilares, de que alojen a las partículas, comprometiendo su funcionalidad (48, 49, 51).

La respuesta frente a la introducción de partículas por esta vía puede variar según sea el tamaño, forma y naturaleza química de las partículas, así como de la localización de la oclusión si esta ocurre.

A continuación se enumeran los efectos patológicos posibles que se pueden producir al ser introducidas partículas en la circulación sanguínea de un organismo vivo (48).

- 1- Respuesta inflamatoria e incluso neoplásica debido a la naturaleza química de las partículas y a la tendencia propia del organismo de destruir partículas extrañas por fagocitosis.

2- Respuesta alérgica debido a la naturaleza antigénica de las partículas.

3- Incompatibilidad de las partículas con el metabolismo normal de las células, produciéndose granulomas (formación caracterizada por la presencia de células gigantes multinucleadas que engloban a las partículas y son típicos elementos de resistencia a cuerpos extraños, junto a los cuales se acumulan linfocitos, monocitos y macrófagos).

Los granulomas pueden localizarse en un vaso y crecer hasta ocluirlo totalmente pero también pueden haberse originado en un lugar más lejano, desprenderse y migrar el trombo así formado, hacia otro vaso de luz más estrecha, produciéndose su obliteración (51). Todo esto contribuye a la formación de un cuadro hipertensivo.

4- Oclusión de arterias en ojo, cerebro, etc., cuando las partículas pasan a circulación mayor.

5- Oclusión del árbol vascular pulmonar.

6- En la circulación:

Aglutinación de plaquetas dando lugar a embolias y a un defecto del mecanismo antihemorrágico debido a la disminución de plaquetas en la circulación.

Reacciones pirogénicas.

Vasoconstricción refleja en pulmones (48).

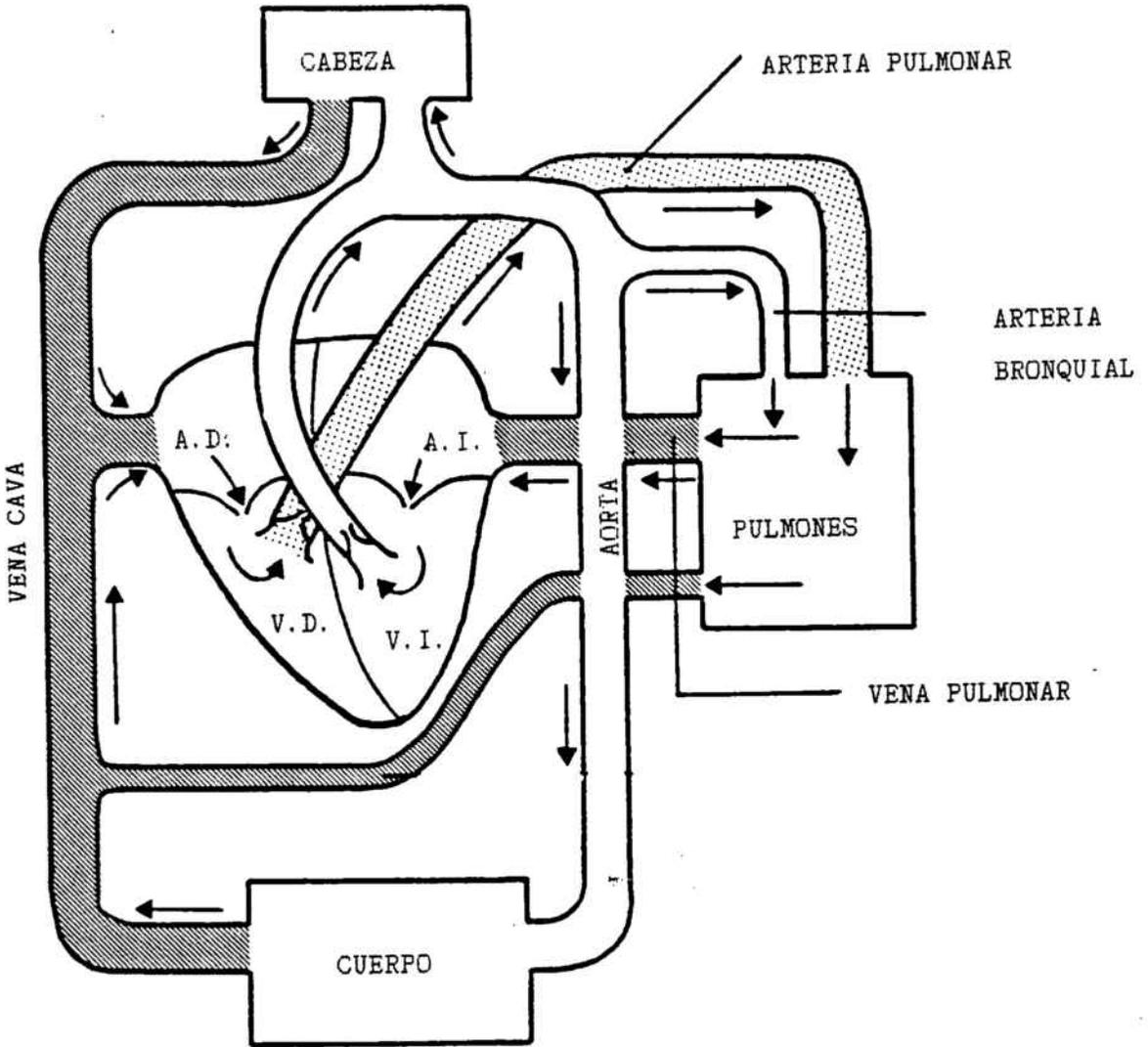


Diagrama de la circulación mayor y menor

fig. 4

10. LIMITES DE PARTICULAS CONTAMINANTES EN INYECTABLES.

Se ha escrito mucho sobre el riesgo que representan las partículas en los productos de administración vía endovenosa, teniendo en cuenta también las partículas vítreas que tienen lugar en la ya mencionada apertura y que al succionar el preparado inyectable para su administración pueden pasar por el diámetro de la aguja y ser introducidas inmediatamente al torrente circulatorio. Sin embargo, no se ha dado ningún tipo de medidas preventivas para poder eliminar esta contaminación adicional.

El filtrado de la preparación inyectable en el momento de la administración cuando se usa la vía intravenosa, se efectúa solamente en casos muy puntuales debido al elevado coste económico que ello supone. De ahí la preocupación, recogida por farmacopeas y bibliografía especializada, de establecer unos límites sobre contaminación particular en general, presente ya en el inyectable antes de su administración y como consecuencia del largo proceso de elaboración.

Ya en 1973, la British Pharmacopoeia se preocupó del contenido de partículas en los preparados inyectables y dió unos límites de tamaño y número y un método para determinarlos. Este método se aplica únicamente a soluciones parenterales de gran volumen (>100 ml) cuando la monografía individual del producto lo requiere. El aparato usado en este caso es un contador de partículas "Coulter Counter" modelo Z-B Industrial, cuyo calibrado se hace como en la USP XXI (46) con material de composición granulométrica conocida, compuesto de partículas esféricas, cuyo comportamiento no podrá ser demasiado diferente que el de las partículas de los cuerpos extraños presentes accidentalmente en las soluciones inyectables.

El resultado viene expresado en partículas por mililitro de solución ensayada. Los límites son:

* menos de 1000 partículas/ml \geq 2 μ m

* menos de 100 partículas/ml \geq 5 μ m

.

Cuando el contador de partículas "Coulter Counter" no pueda usarse, se puede utilizar un instrumento bloqueador de la luz. En tal caso, es importante recordar que los límites de partículas por mililitro han de ser otros:

* menos de 500 partículas/ml \geq 2 μ m

* menos de 80 partículas/ml \geq 5 μ m

En 1975 es cuando la USP XIX establece unos límites para las soluciones parenterales de gran volumen usando el método microscópico. El ensayo es útil para determinar la presencia de partículas de dimensiones máximas de unas 10 μ m como mínimo. Se cuentan las partículas de dimensión lineal mayores a 10 μ m y igual o mayores a 25 μ m. El inyectable será correcto si contiene:

* menos de 40 partículas/ml \geq 10 μ m

* menos de 5 partículas/ml \geq 25 μ m

En 1983 fue cuando el "Subcommittee on Parenterals of the USP Committee of Revision" propuso un procedimiento para la determinación y control de partículas en los preparados inyectables de pequeño volumen (52).

Los preparados inyectables de gran volumen tenían ya límites establecidos con anterioridad tal y como se ha mencionado (46, 53). Pero la gran dificultad que suponía el establecer un método adecuado para determinar partículas en preparados inyectables de pequeño volumen, hizo que se fuera retrasando la fijación de estos hasta hace bien pocos años.

La USP XXI (46) establece para preparados inyectables de pequeño volumen que: " El test es aplicable a todos los preparados inyectables de pequeño volumen, uni o multidosis en solución o solución reconstituida a partir de un sólido estéril, siempre que la monografía individual de preparado establezca los límites de partículas. Esto no ha de cumplirse cuando la monografía individual especifica que el producto debe usarse con filtración final".

La aplicación de esta norma incluye los preparados de administración intravenosa, intraarterial o intratecal durante tiempo prolongado. Los preparados usados en condiciones de urgencia o en casos de diagnóstico, al igual que los intramusculares y subcutáneos, están excluidos de esta regla.

Los límites dados por la USP XXI son:

* no más de 10000 partículas / recipiente \geq 10 μ m

* no más de 1000 partículas / recipiente \geq 25 μ m

en diámetro esférico efectivo (46).

El ensayo requiere la disponibilidad de un contador de partículas de interrupción de la luz.

La USP XXI al igual que la Farmacopea de la República Democrática Alemana (DDR) son las únicas que contemplan actualmente a los preparados de administración parenteral de pequeño volumen. La farmacopea de la DDR tiene un apartado dedicado al análisis de impurezas insolubles en los preparados inyectables donde contempla pequeño volumen y diferenciando soluciones de suspensiones. El ensayo se hace en un examen óptico sin medio auxiliar de magnificación con iluminación lateral contra fondo negro. Se examinan los recipientes por dos observadores dando una puntuación distinta según sea la contaminación presente. La valoración de la partida se efectúa según los resultados máximos tolerables indicados en unas tablas (54).

Cuerpos extraños tolerados por ml

(* por recipiente)

Año	Fcopea.	Método	ejemplo	máx. p.	μm	máx.p.	μm
73	Br.Ph.	V.C.E.	C-C	1000	≥ 2	100	≥ 5
73	Br.Ph.	I.L.	Royco	500	≥ 2	80	≥ 5
75	USP XIX	M.	-	50	≥ 10	5	≥ 25
85*	USP XXI	I.L.	Royco	10000	≥ 10	1000	≥ 25
75	DDR	O.	-	-	-	-	-

V.C.E. = Variación de la conducción eléctrica.

I.L. = Interrupción de la luz.

M. = Microcópico.

O. = Optico.

Estos límites de contaminación se refieren, exclusivamente, como ya se ha mencionado, a partículas en el contenido del recipiente, siendo durante la operación de administración al paciente, especialmente en la apertura, cuando se produce un incremento substancial de dicha contaminación.

Para que este incremento no sea tan drástico, se han diseñado en principio los ya citados sistemas de fácil apertura, si bien no consiguen eliminar el problema en su totalidad. Existen incluso opiniones acerca de las ampollas

con anillo de cerámica en el estrangulamiento que, a pesar de facilitar la apertura, no contribuyen a la reducción de partículas vitreas e incluso lo empeoran el problema por añadidura de partículas de cerámica además de las de vidrio (44).

Existen métodos de apertura especiales empleados en investigaciones, como es el caso del denominado "Melt open technique" empleado en un trabajo publicado por Kiyoshi Tsuji y Lewis (55), se compara la correlación existente entre los resultados obtenidos sobre los límites particulares en 100 preparados inyectables de pequeño volumen siguiendo el método descrito por la USP XXI. Se procedió a la apertura de las ampollas por un sistema denominado "melt-open technique"* pensado especialmente para la no producción de partículas durante la fase de apertura que pudieran interferir en el recuento. Se establece aquí claramente la superioridad de esta técnica sobre la apertura por rotura.

* "Melt-open technique": El proceso de la apertura de las ampollas consiste, según ésta técnica, en colocar la zona del bulbo de la ampolla directamente en contacto con la llama de gas oxígeno. El vidrio se dilata, la presión interna fuerza a que éste produzca un orificio. Tan pronto como esto ocurre se usa una varilla de vidrio para eliminar la parte superior de la ampolla a partir de la zona fundida.

Las partículas de la ampolla pueden contarse sin interferencias procedentes de las partículas de vidrio formadas durante el momento de la apertura.

La superioridad de ésta técnica es bien patente en comparación con la apertura por rotura según demuestran numerosos autores, aunque como se puede comprender, es una técnica totalmente inviable en la administración diaria.

11. RESULTADOS APORTADOS POR DIFERENTES AUTORES.

Erik Sandell y Lennart Ernerot, en un trabajo realizado en el Departamento de Farmacia Galénica del Instituto Farmacéutico de Estocolmo (34), presentan una serie de ventajas y desventajas de la ampolla de uso farmacéutico, dando especial énfasis a la contaminación producida por partículas de vidrio procedentes de la apertura de las ampollas durante la administración. Consecuentemente el preparado contendrá partículas de vidrio. Demostrar tanto la presencia de partículas en el preparado una vez efectuada la

apertura, como la eliminación por filtración con una serie de ensayos realizados bajo su dirección, son sus objetivos.

El trabajo experimental lo efectúan a partir de ampollas de 2 ml, llenas de agua destilada, habiéndose comprobado mediante una serie de experiencias previas que las muestras están libres de partículas $\geq 3 \mu\text{m}$. Para lograr la apertura de las ampollas, emplean una técnica especialmente ideada. De esta forma, cinco ampollas se abren de la forma usual (Snap-opening o fácil apertura), extrayendo la solución con jeringa provista de aguja de $0.5 \mu\text{m}$ de diámetro interno y filtrando la solución concentrando las partículas procedentes de la misma en una área de 2.5 mm^2 . Otra muestra fue tratada exactamente igual excepto en la filtración, la cual se llevó a cabo a través de un filtro de membrana unido a la jeringa de diámetro de poro de $0.80 \mu\text{m}$. La repetición de los ensayos proporcionó resultados análogos.

Llegan a la conclusión de que el gran reto de la fabricación de ampollas puedan contener preparados de uso parenteral libres absolutamente de partículas, es totalmente absurdo, teniendo en cuenta la contaminación que se produce siempre durante la apertura de las ampollas. Esto significa que es necesario el estudio de la producción de ampollas que no produzcan partículas en la apertura o que produzcan la menor cantidad posible de las mismas.

Se demostró con anterioridad que el cierre de las ampollas bajo presión positiva, reduce muchísimo la contaminación posterior durante la apertura. Pero parece ser que este problema puede ser también resuelto por otros caminos.

Para finalizar, aconsejan que, mientras se está en espera de la fabricación de ampollas adecuadas, se efectue la filtración del preparado medicamentoso durante la administración al paciente. Esto elimina totalmente el problema de la posible introducción de partículas en circulación sistémica, si de administración intravenosa se trata. Ahora bien, ello no será viable en el caso de que el medicamento se encuentre en forma de suspensión e, incluso, emulsión.

Siguiendo en el Departamento de Farmacia Galénica de la Facultad de Farmacia de Estocolmo, L. Ernerot junto con Lars-Erik Dahlinder, publican un artículo en Acta Pharmaceutica Suecica en 1969 (30), sobre la contaminación de las ampollas debida a la apertura durante la administración. En él se exponen los ensayos efectuados para la determinación de las partículas de vidrio por métodos visuales, filtración por membrana y recuento conductimétrico, obtenidas al abrir las ampollas, estudiándose el efecto de varios tipos de apertura sobre la producción de partículas. Así demuestran que las ampollas ordinarias o clásicas que deben abrirse con la ayuda de una pequeña lima (hoy prácticamente inexistentes), se contaminan extremadamente en su interior por partículas de vidrio procedentes de la zona donde se produce la incisión con la mencionada lima; simplemente limpiando la zona limada antes de proceder a la ruptura, la contaminación disminuye en alto grado. Con un método denominado "cracking", la contaminación resulta prácticamente inexistente, pero inviable en la práctica clínica diaria. No se puede demostrar prácticamente ninguna diferencia entre el grado de contaminación de las ampollas ordinarias con la simple precaución de limpiar la zona rayada antes de la ruptura y las ampollas de fácil ruptura, rotas de la forma usual al aplicar dicho método en ambos tipos de ampollas.

El material usado corresponde a ampollas de 2 ml de dos tipos: ampollas ordinarias y ampollas de fácil ruptura con anillo de cerámica; proceden de fabricantes distintos.

Las ampollas se lavaron adecuadamente con un detergente y a 60°C en un baño de ultrasonidos, aclaradas con agua filtrada por 0.45 µm y llenadas con solución de NaCl 0.9% (2 ml), filtrada también por 0.45 µm. Se cerraron a la llama y se pusieron en autoclave. Solamente las ampollas que se encontraron libres de partículas en una inspección visual, se incluyeron en el ensayo.

Se ensayaron distintos métodos de apertura:

1º Método común: Se efectúa la apertura de las ampollas ordinarias con la ayuda de una lima. Las ampollas de fácil apertura se abren directamente.

2º Método común con lavado de la zona previo a la ruptura: Sólo en las ampollas ordinarias, después de limar el estrangulamiento se limpia la zona con un algodón previamente humedecido con etanol del 70%.

3º Método común a 70°C: La apertura se efectúa a 70°C. Con las ampollas ordinarias se tiene la precaución de limpiar la zona limada como en el 2º método.

42 **Cracking:** Se efectua una incisión con una rueda alrededor de la zona del cuello de las ampollas ordinarias. Un fino aro candente se presiona contra la zona rayada previamente limpiada. Seguidamente se produce la ruptura de la zona del cuello y la parte de rama y bulbo puede ser separada.

Las ampollas de fácil ruptura se abrieron de igual manera en la zona del estrangulamiento provisto de un anillo de cerámica.

52 **Hole-burning (fundido del vidrio):** Es un método de control que no produce partículas. Se usa una llama de acetileno. Se produce un agujero en la zona más estrecha del cuello de la ampolla. Calentando continuamente, el agujero se vuelve a cerrar y da lugar a una gran burbuja que provocará la apertura.

Inspección visual: Las ampollas abiertas se cerraron inmediatamente con goma resistente al agua, se marcaron y mezclaron con el resto de las del lote. Fueron inspeccionadas un total de cinco veces por cada autor.

La inspección se efectuó contra un fondo negro, asignando a cada muestra una puntuación de 0 a 2 según la siguiente clasificación:

0=solución clara (alguna partícula apenas visible).

1=muy pocas particulas (pequeñas partículas de vidrio).
2=un cierto número de partículas pequeñas de vidrio o bien partículas grandes.

Los resultados dados sólo incluyen las partículas clasificadas como:

claras: 0-2 puntos después de 5 inspecciones.

contaminadas: 8-10 puntos después de 5 inspecciones.

Se inspeccionaron 100 ampollas por cada método de apertura. El material control consistía en 100 ampollas cerradas.

Recuento de partículas mediante Celloscope 202: Después de abiertas las ampollas, las partículas se contaron con la ayuda de un dispositivo especial para el recuento in situ. El número de partículas de dimensiones $\geq 3.5 \mu\text{m}$ y $\geq 5.0 \mu\text{m}$ por ampolla se determinó en 1 ml de preparado. 20 ampollas se estudiaron por cada método de apertura.

Las ampollas abiertas por el método de "hole-burning" se estudiaron después de extraer el contenido y ponerlo en un vaso de vidrio con la ayuda de una pipeta.

Los resultados dados son los valores promedio de $\geq 3.5 \mu\text{m}$ y $\geq 5.0 \mu\text{m}$ /ampolla (2 ml).

Partículas halladas siguiendo el método de membrana filtrante: Después de abiertas, el contenido se vertió con la ayuda de una jeringa desechable (no productora de partículas), con aguja de 0.3 mm de diámetro interno. Se filtró la solución por un filtro de 0.65 μm . Las partículas de vidrio se depositaron en el filtro y se contaron y clasificaron de acuerdo con los siguientes tamaños (longitud máxima):

$\geq 5\mu\text{m}$, $\geq 25\mu\text{m}$, $\geq 50\mu\text{m}$, $\geq 100\mu\text{m}$.

Se ensayaron 10 ampollas por cada método de apertura y los resultados dados son los valores promedio del número de partículas/ampolla de 2 ml.

Resultados y discusión:

Los resultados se muestran en los cuadros siguientes. Se deduce que el método visual, no siempre se corresponde con los resultados obtenidos por los métodos de recuento de partículas más sofisticados.

Es obvio que el contenido de la ampolla se contamina con gran número de partículas de vidrio cuando las ampollas se abren con el sistema usual, tanto las ordinarias como las de fácil ruptura. Las ordinarias se contaminan con más partículas porque proceden de la zona rayada con la lima.

Cuando la zona rayada se limpia antes de la apertura, la contaminación se reduce llegando incluso a ser menor que en las de fácil ruptura.

Cuando las ampollas se abren a 70°C, la presión reducida (0.15 bar) existente a la temperatura ambiente, se convierte en presión positiva (0.3 bar), la cual expelle las partículas pequeñas de vidrio durante la apertura. De todas formas, las partículas mayores caen en la solución.

* Número de ampollas expresado en %, limpias y contaminadas después de inspección visual:

Método de apertura

	Ampollas ordinarias				Ampollas de fácil ruptura		
	10M	20M	30M	40M	10M	30M	40M
Limpias	17	30	21	79	3	31	20
Contaminadas	21	34	34	4	45	36	47

* Número de partículas por ampolla contadas en Celloscope
202:

Método de apertura

	Ampollas ordinarias					Ampollas de fácil ruptura		
	1ºM	2ºM	3ºM	4ºM	5ºM	1ºM	3ºM	4ºM
≥3.5µm	1894	136	44	42	66	284	42	100
≥5.0µm	848	72	26	22	24	136	24	58

* Numero de partículas por ampolla encontrada en membrana
filtrante:

Método de apertura

	Ampollas ordinarias					Ampollas de fácil ruptura		
	1ºM	2ºM	3ºM	4ºM	5ºM	1ºM	3ºM	4ºM
≥ 5µm	532	103	40	24	25	165	51	58
≥ 25µm	23	14	3	0	0	26	8	1
≥ 50µm	2	1	1	0	0	5	3	0
≥100µm	1	0	0	0	0	1	1	0
La mayor	120	90	60	25	20	170	200	40

Los resultados son muy buenos cuando las ampollas se abren por el método de "cracking"; sólo unas cuantas partículas se detectan y de tamaño no superior a 25µm. Iguales resultados se obtienen con el método de "hole-burning", el cual se usó como control. Incluso la inspección

visual determinó la superioridad del "cracking" como método de apertura; sólo el 4% de las ampollas ordinarias fueron detectadas como contaminadas. En el caso de las ampollas de fácil ruptura el método fue calificado de no tan bueno. Estos resultados fueron validados con otros usando ampollas procedentes de otros fabricantes.

Se ha demostrado pues, que las ampollas ordinarias han de ser previamente limpiadas en el estrangulamiento donde se ha llevado a cabo la rayadura con la lima, para reducir en proporción importante la contaminación por polvo de vidrio. No hay que olvidar que con la introducción de partículas de vidrio, se introduce también contaminación microbiana, procedente de la superficie externa del vidrio. El proceso de limpieza puede combinarse con el de desinfección.

Se demostró asimismo, que el "cracking", eliminaba casi en su totalidad, la contaminación particular por partículas de vidrio. Desgraciadamente, en los hospitales no puede llevarse a cabo este método en la práctica clínica diaria, pero está ampliamente recomendado en la realización de ensayos donde la contaminación particular del vidrio se demuestre que es una interferencia.

PARTE EXPERIMENTAL

12. MATERIAL Y METODOS

En la parte experimental del trabajo se han utilizado ampollas procedentes de 2 fabricantes españoles abarcando el máximo de tipos, formas y tamaños que ha sido posible.

La metodología empleada para la realización de los ensayos se basa en la aplicación de un contador de partículas, habiéndose establecido previamente la metodología del lavado, apertura de las ampollas y pauta de ensayo.

12.1. Material utilizado.

En la realización del ensayo de determinación del número de partículas producidas durante la fase de apertura de la ampolla, paso previo a la administración del preparado, se dispone de diversos lotes de ampollas de fácil ruptura procedentes de dos fabricantes (AMILCO, S.A. y MIRCA, S.A.), abarcando tres tipos existentes de fácil ruptura: Banda, O.P.C. y rayado con banda separada. No ha sido posible disponer de ningún lote de rayado con banda superpuesta.

Se expone a continuación, en cuadros, las características propias de cada ampolla ensayada. Se indica, en el cuadro A, fabricante, capacidad en ml, lote, sistema de apertura, color del vidrio (que según los fabricantes puede influir en la mayor o menor facilidad de apertura de la ampolla) y en el cuadro B, la media de las seis principales dimensiones obtenidas de los valores hallados en la determinación de 20 ampollas por lote.

Las seis dimensiones consideradas se muestran en la figura siguiente:

- a: Distancia de la base de la ampolla al hombro.
- b: Distancia de la base de la ampolla al estrangulamiento.
- c: Diámetro del cuerpo de la ampolla.

- d: Diámetro del estrangulamiento.
 e: Diámetro del bulbo.
 f: Diámetro en la rama de la ampolla.

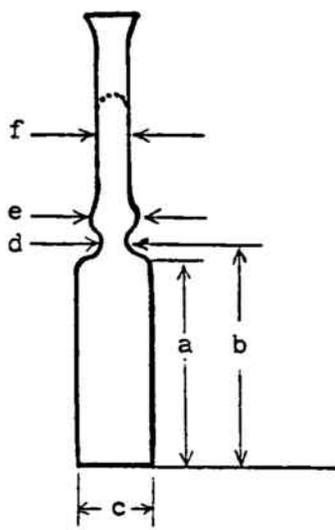


fig.5

Se contemplan dos series de tolerancias para cada dimensión propuestas en anterior trabajo (56,57) según elija una mayor o menor rigidez en las normas:

	a	b	c	d	e	f
I(%)	2.5	2.5	1.5	10	7.5	7.5
II(%)	3.5	3.5	2	15	10	10

Fabricante	Capacidad (ml)	Lote	Sistema de apertura	Color vidrio
AMILCO, S. A.	1 ml	23000	Banda	Blanco
"	3 ml	64410	"	"
"	5 ml	61936	"	"
MIRCA, S. A.	10 ml	M-28	"	"
AMILCO, S. A.	2 ml	64434	Banda	Ambar
"	5 ml	64253	"	"
AMILCO, S. A.	2 ml	86022/2002	O. P. C.	Blanco
"	5 ml	86023/26	"	"
"	10 ml	AM-C9	"	"
"	15 ml	86115	"	"
AMILCO, S. A.	2 ml	64340	Rayado con banda separada	Blanco
"	3 ml	64341	"	"
AMILCO, S. A.	1 ml	649740	Rayado con banda separada	Ambar
"	5 ml	64343	"	"

-Cuadro A-

Lote	a	b	c	d	e	f μm
23000	23	26.8	10.8	6.3	7.9	5.9
64410	36	39.5	13.2	6.4	7.8	5
61936	30	35.2	17.4	7.7	9.3	6.2
M-28	54.8	59.6	17.3	7.4	9.4	6.7
64434	34.5	38	10.9	6.5	8	6.2
64253	38.4	43	15.4	8.3	9.4	7
86022/2002	33.5	38	11	6.2	8	6
86023/26	42.5	46.2	14.8	7.2	10	7
AM-C9	54.4	61.9	17.9	7.5	10	7.3
86115	54	60	22.5	9.6	12.7	8.8
64340	26	29.5	13.4	7.6	8.5	6.5
64341	31	43.3	13.4	6.7	7	7.3
64974	24	27	11.2	6.8	7.5	5.8
64343	30.4	43.5	16.4	7.4	8	8.2

-Cuadro B-

12.2. Técnicas para el lavado de las ampollas.

La existencia de toda clase de partículas, ya sean de vidrio o no, es obvia desde la fabricación de los tubos necesarios para la obtención posterior de las ampollas. Incluso durante el cierre de la ampolla se pueden producir gran cantidad de partículas si la técnica no es la adecuada.

Para asegurar la no existencia de partículas de cualquier tipo, ya sean vítreas o no, en el interior de la ampolla que falsearían los resultados posteriores en los ensayos propuestos, se ha pensado en un sistema de lavado previamente al llenado y cierre que asegure al máximo su eliminación y que a la vez sea viable su realización con los medios de que se dispone.

El lavado ha de eliminar la posible materia, ya sea orgánica o inorgánica, y además no debe ser perjudicial para la superficie de la ampolla.

Consultada la bibliografía existente sobre el tema, se encontró descrita una sistemática de lavado (58), que se adaptaba en líneas generales a las necesidades establecidas: eliminación de todo tipo de partículas y materia inerte en la superficie de la ampolla y lo suficientemente práctico, aunque laborioso, como para poder ponerlo en práctica en el laboratorio para pequeñas cantidades de ampollas.

A partir de las ideas generales de la sistemática estudiada, se establece el siguiente protocolo de lavado de las ampollas de fácil ruptura a emplear en los ensayos:

1ª Etapa:

Se procede al llenado de las ampollas con una disolución previamente preparada de Na_2CO_3 al 2% que se inyecta en cada ampolla mediante una jeringuilla y de forma total, sobrepasando la capacidad del envase. Se dejan llenas durante 15-20 minutos, para asegurar la plena acción de la disolución.

Esta disolución actúa, eliminando la suciedad por arrastre, debiéndose tener en cuenta que debe prepararse cuidadosamente con el fin de no sobrepasar una determinada alcalinidad que podría dañar las paredes de vidrio de la ampolla.

2ª Etapa:

Se vacían las ampollas rápidamente, sin agitar demasiado, y se llenan de agua destilada, dejando también 15 minutos las ampollas llenas para, pasado el tiempo vaciarlas.

3ª Etapa:

Se vuelven a llenar las ampollas con una disolución de HCl al 2%, dejándolas llenas durante 15-20 minutos, para vaciarlas una vez transcurrido el tiempo.

La solución de HCl al 2%, actúa eliminando la materia orgánica en el caso de que ésta estuviera presente.

4ª Etapa:

Llenado con agua destilada previamente filtrada por filtro de $0.22 \mu\text{m}$, para que no exista aporte de partículas. Este llenado se efectúa con jeringa a la que se incorpora el filtro comentado, de manera que se consigue que el proceso sea continuo, evitando así la posible contaminación del agua antes de su introducción en la ampolla.

5ª Etapa:

Secado en estufa a 150°C durante 1 hora, lo cual asegura además su esterilización. Este secado se efectúa situando las ampollas invertidas, es decir, con la abertura hacia abajo con el fin de evitar la entrada de partículas.

La temperatura de las disoluciones empleadas ha de ser de $30-40^{\circ}\text{C}$ para su mejor actuación.

12.3. Dispositivos de ensayo.

En la medición de partículas en una muestra, existen dos métodos comúnmente usados: el recuento mediante dispositivo electrónico de partículas en disolución y la filtración de la muestra a través de una membrana para su posterior observación al microscopio. En el presente trabajo experimental se emplea el método de recuento electrónico, método en que se basan la British Pharmacopoeia 1980 y la USP XXI (46, 53). Se trata de un método destructivo (las muestras de ensayo no pueden volver a utilizarse; requiere la apertura o ruptura del envase y, por lo tanto, se realiza mediante un muestreo estadístico), rápido y no visual, fundamentado en las bases de la resistencia eléctrica, lo cual implica que la muestra que se va a ensayar ha de ser conductora. Si no cumple este requisito, se habrá de adicionar una solución electrolítica que sirva de conductora, pudiendo ser NaCl 0.9%.

La filtración por membrana permite una visualización directa de las partículas. Se evita cualquier error en el recuento de las partículas por otros contaminantes. Consiste, en grandes rasgos, en la filtración de un volumen determinado de muestra a través de una membrana de superficie conocida, cuya cara cuadrículada permita delimitar áreas para el recuento. El análisis se ejecuta bajo microscopio y atmósfera libre de contaminantes, a ser

posible, campana de flujo laminar, clasificando las partículas en función de su mayor dimensión. Con este método se determina el número de partículas, su forma y además, su naturaleza.

12.3.1. Recuento electrónico.

Los ensayos se han efectuado mediante un Coulter Counter, modelo Z-B industrial, el cual se basa en procedimientos electrónicos que utilizan las variaciones de conductividad producidas por el paso de partículas a través de un microorificio calibrado, sometido a un campo eléctrico.

El fundamento del aparato consiste en crear una diferencia de potencial de 300 voltios entre dos electrodos, uno en el interior del tubo (que es el que tiene el orificio por donde pasan las partículas), y el otro en el exterior. Hay gran resistencia a la corriente creada por la diferencia de potencial; al pasar una partícula por el orificio varía esta resistencia y esta variación depende del tamaño de la partícula. El aparato cuenta y mide estas variaciones de la resistencia y permite el cálculo del número de partículas y de la distribución de los tamaños.

Las partículas presentes deben estar en suspensión en el seno de un líquido conductor. Han de ser totalmente insolubles en el electrolito.

El encontrar este electrolito es, casi siempre, el problema principal. En muchos casos se debe saturar el electrolito de la sustancia a analizar y filtrar (por filtro de $0.45 \mu\text{m}$).

Las partículas al pasar a través del microorificio producen una variación de la resistencia eléctrica. El microorificio debe estar en relación con el tamaño de partícula que se desea determinar. Debe ser tal que las partículas tengan un diámetro entre el 2 y el 40% del diámetro del orificio.

Así, en el presente trabajo, se usa un orificio de $100 \mu\text{m}$, ya que los diámetros medidos están comprendidos entre 2 y $40 \mu\text{m}$.

Los orificios pequeños tienen el inconveniente de que se obturan fácilmente, siendo los de gran tamaño muy inexactos.

Cuando una partícula en suspensión franquea el paso del capilar, reemplaza su propio volumen de electrolito y causa un momentáneo cambio de la resistencia entre los dos

electrodos, lo que se traduce en un impulso de corriente cuya amplitud es proporcional al volumen de la partícula (23). Esto permite el cálculo del número de partículas que sobrepasen el umbral previamente seleccionado.

El método tiene una serie de inconvenientes, los cuales se enumeran a continuación:

- 1º Se mide el volumen de las partículas, no sus dimensiones. Las partículas son asimiladas a sus equivalentes esféricos. Esto es un problema en partículas filamentosas. Así, por ejemplo, una fibra de 15 μm de longitud tiene el mismo volumen que una partícula de 8 μm de diámetro.
- 2º Este sistema de medición no permite la visualización de las partículas, por lo tanto, no se conoce su naturaleza ni su origen.
- 3º Si la solución no es conductora, se ha de añadir un electrolito, el cual puede ser una nueva fuente de contaminación.
- 4º Debe evitarse la formación de burbujas de aire durante la medición, pues serían contadas como partículas, falseando el resultado final.

5º Se halla limitado en el máximo y mínimo tamaño que pueda detectar.

6º Un grupo de partículas puede ser detectado como una partícula grande.

7º Requiere un calibrado frecuente.

12.3.2. Partes del contador electrónico.

El contador electrónico Coulter Counter modelo Z-B industrial, consta de tres partes principales:

1ª- Parte de vidrio: Consta de un tubo de mercurio-tubo de vacío; soporte para el recipiente con las muestras y de un tubo con dos llaves por donde pasa el líquido y en el cual se pone el tubo de vidrio con el orificio por el que pasará la muestra. Tiene también, esta parte, un microscopio para observar si el orificio está obstruido. Es bastante difícil visualizar el orificio; si hay problemas para verlo, se puede saber si está obstruido sacando el vaso con la muestra y con la llave superior abierta y ver si entra aire por el agujero. Si está obstruido no entra. Para limpiarlo, se frota con una varilla, cepillo o abriendo la llave de la izquierda.

2ª-Parte eléctrica:Consta de los mandos que regulan la detección del tamaño de partículas que son:

A=1/amplificación

t=umbral

I=1/apertura corriente

Modificando éstos se puede saber el número de partículas de cada diámetro y volumen. Consta también esta parte, de un osciloscopio que indica el mínimo de partículas

que pasan; los mandos para regular este osciloscopio están en la parte izquierda trasera.

El mando "Matching switch" está relacionado con el tubo empleado y el electrolito. Para ponerlo correctamente se ha de medir con un amperímetro poniendo los terminales en los dos electrodos, y I en $\frac{1}{2}$ (1 mA), entonces el amperímetro marca un número de $K\Omega$ y se pone el mando "Matching switch" en el número más cercano a estos $K\Omega$, pero rutinariamente hay una lista de las K que se ponen según el diámetro del orificio.

Hay una clavija que tiene que estar en "extended" (para uso industrial); "gain train" no se toca y debe estar en 10; otra clavija inferior tiene que estar para uso industrial en "separate". El umbral "upper" no se utiliza en industria y tiene que estar en 100.

Finalmente en esta parte se sitúa el interruptor general de funcionamiento del aparato y la pantalla que da la cuenta obtenida en cada ensayo.

3ª- Parte: Formada por la bomba de vacío que tiene un frasco colector donde van a parar los líquidos que salen del vaso con la muestra. Debe vigilarse que este frasco no se llene hasta el tubo de aspiración de la bomba pues ésta se

llenaría de líquido; para limpiarla se tiene que desmontar quitando unos tornillos laterales.

12.3.3. Funcionamiento del contador electrónico.

Una vez colocado el tubo adecuado (el diámetro de las partículas tiene que estar entre el 2 y 40% del diámetro de abertura) y la toma de muestra que se regula con un interruptor lateral. Este se debe poner según el diámetro de abertura, cuanto más pequeño menos muestra tomada.

Se ha de regular el vacío con un tornillo en el lateral derecho. El mercurio sin vacío, sube por el tubo hasta igualarse con el depósito principal que está elevado. Con la llave superior abierta, se mueve el tornillo según el sentido de las agujas del reloj y se observará que el mercurio va bajando. Esta operación debe hacerse con cuidado, de manera que, el mercurio vaya bajando lentamente; cuando llega al tubo en doble uve, va más aprisa y entonces, con cuidado, se le debe hacer bajar hasta la mitad del trozo de tubo que hay entre el final del tubo en doble uve y el bulbo inferior.

12.3.4. Llenado del sistema.

Se enciende el aparato. Al el final del tubo de plástico de la izquierda, se pone un vaso con el electrolito filtrado y libre de impurezas. Se abren las dos llaves y se espera que se llene el tubo. Cuando ya no pasa aire, se cierra la llave de la izquierda y se deja la de arriba abierta. Ahora el sistema está preparado para empezar a trabajar.

12.3.5. Preparación de la muestra.

En un vidrio de reloj, se ponen varias puntas de espátula de producto y se mezcla con dispersante (dispersante Coulter o, en su defecto, Tween[®] o Span[®]). Se mezcla bien hasta que no se vean grumos y toda la muestra este dispersa. Entonces se coge una pequeña cantidad y se dispersa en pequeña cantidad de electrolito. Previamente se debe haber limpiado el vaso con agua y electrolito y secado completamente por fuera. Ahora se llena de electrolito hasta arriba y se dispersa con un baño de ultrasonidos (o con un agitador en su defecto).

12.3.6. Método del cálculo de la K en el Contador Coulter.

Para determinar la K (constante característica del contador electrónico que debe calcularse cada mes para determinar, a partir de ella, la A, t_r y la I para cada diámetro que se quiera determinar), se deben hacer los mismos pasos que para cualquier otra lectura. Pueden desglosarse como sigue:

1º Seleccionar una solución con partículas de latex adecuado, considerando que su tamaño de partícula esté comprendido entre 5-20% del diámetro del agujero del tubo usado. Lo ideal es un 10%.

2º Agregar al vaso o copa un poco de electrolito, después dos o tres gotas del látex elegido y continuar añadiendo electrolito hasta casi llenar el recipiente. Agitar para procurar una homogeneización lo más perfecta posible.

3º Determinación de la constante característica K :

Seleccionar, tanteando, A e I para que el osciloscopio tenga una altura de dos a tres centímetros.

$$A=1/\text{amplificación}$$

$$I=1/\text{apertura eléctrica}$$

$$t=\text{umbral}$$

4º Poner el umbral en $t=10$. Hacer dos recuentos y efectuar la media.

5º Seleccionar un umbral mayor, hasta que se obtenga un recuento aproximadamente igual a la mitad del obtenido con $t=10$.

6º Poner t a la mitad del valor anterior, es decir, en $t_T/2$. Contar dos veces y hacer la media. El umbral obtenido es $T/2$.

7º Colocar el umbral t a $3t_T/2$, realizar dos recuentos y la media. El recuento así calculado es $3T/2$.

8º Calcular el valor de X según la fórmula:

$$X = (T/2 + 3T/2) + 2$$

9º Situar ahora t en el valor t_T y mover el mando una o dos divisiones a derecha o izquierda, según convenga, hasta obtener un recuento casi igual al X calculado anteriormente. El valor de X que corresponda a este recuento, es el verdadero t_T aplicable al resto de fórmulas analíticas.

10º El cálculo de K se reduce a aplicar la fórmula siguiente:

$$K = \text{diámetro} / (A \times I \times t_T)^{1/3}$$

119 Conocido el valor de K, para cualquier problema se debe aplicar la siguiente expresión:

$$\text{Diámetro desconocido} = K(A \times I \times t_r)^{1/3}$$

Debe tenerse en cuenta que no se utilizarán nunca decimales de umbral para los cálculos explicados y que, entre recuentos, el anterior debe ser como mínimo la tercera parte del siguiente recuento obtenido. Si no es así, debe rechazarse y volverse a repetir.

12.4. Pauta de ensayo.

Se han ensayado 20 ampollas de cada lote. Una vez lavadas, esterilizadas y llenadas con solución de NaCl 0.9% filtrado por 0.22 μm (filtro esterilizante), se ha procedido a su cierre a la llama.

Se han guardado un máximo de 24 horas para evitar crecimiento fungico y bacteriano que pudiera existir debido a una posible contaminación ambiental. Posteriormente se ha procedido a la apertura de las ampollas de forma manual bajo campana de flujo laminar y se ha vaciado su contenido en erlenmeyer de 100 ml o 250 ml, según fuesen las capacidades de las ampollas de cada lote. Se han enrasado hasta su capacidad exacta con solución de NaCl 0.9% filtrada por 0.22 μm .

Los erlenmeyers han sido sometidos a la misma pauta de lavado que las ampollas, para conseguir iguales condiciones en todos los utensilios utilizados.

Una vez obtenidas las muestras, se ha necesitado un contador electrónico de partículas sometiendo a la muestra y blanco, consistente en solución de NaCl 0.9% filtrado por 0.22 μm , exactamente a las mismas condiciones.

Para asegurar que el tamaño de partícula medido es el que se quiere determinar realmente, se ha de proceder al cálculo de unas constantes del aparato.

Primeramente se procede al cálculo de la constante K, según lo explicado y una vez obtenida la constante, se procede a la determinación de la A, I y la t_r , que serán las constantes que proporcionan el diámetro exacto de las partículas que se determinarán en cada caso.

Poniendo como ejemplo el lote 23000, la K ha sido calculada dando el valor de 2.32. Las constantes para los distintos diámetros han sido calculadas como sigue:

Calculo de la t_r , cuando se fijan A e I, para el diámetro de 5 μm :

$$5^3 + (2.32^3 \times 1 \times 4) = 40$$

El mismo cálculo para 10 μm :

$$10^3 + (2.32^3 \times 4 \times \frac{1}{2}) = 40$$

Para 15 μm :

$$15^3 + (2.32^3 \times 8 \times 1) = 34$$

y finalmente para 25 μm :

$$25^3 + (2.32^3 \times 16 \times 2) = 40$$

Las tres constantes del aparato, las dos fijadas y la hallada, se exponen en el cuadro siguiente:

	5 μm	10 μm	15 μm	25 μm
A	1	4	8	16
I	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	2
t_r	40	40	34	40

Una vez determinadas estas constantes, se procede al ensayo del blanco y de la muestra.

El valor hallado para el blanco, ha de restarse siempre del valor hallado con la muestra y seguidamente efectuar las correcciones adecuadas de la dilución para dar los resultados en número de partículas/ampolla, forma definitiva en la que se expresan los resultados de todos los ensayos.

Un ejemplo de este proceso puede exponerse usando el lote 64434 (todos los demás han sido tratados de igual forma).

Valores obtenidos en el blanco:

	5 μm	10 μm	15 μm	25 μm
Número de partículas				
por 0.5 ml	113	21	1	0
	129	26	4	0
	133	23	4	0
	116	23	3	0
	150	14	2	0
Promedio particular	128	21	2	0

Valores obtenidos en la muestra:

	5 μm	10 μm	15 μm	25 μm
Número de partículas				
por 0.5 ml	230	36	6	10
	230	33	8	0
	251	30	3	0
	270	30	9	10
	238	28	9	10

Corrección del blanco y de la dilución: La muestra es de 20 ampollas de 2 ml/ampolla. Se ha recuperado su contenido y enrasado en erlenmeyer de 100 ml con NaCl 0.9%. El contador de partículas en cada medición toma 0.5 ml,

volumen que ha de tenerse en cuenta en el cálculo de las diluciones. El cálculo efectuado será el siguiente:

5 μm :	230-128=102	10 μm :	36-21=15
	230-128=102		33-21=12
	251-128=123		30-21= 9
	270-128=142		25-21=14
	238-128=110		28-21= 7

15 μm :	6-2=4	25 μm :	10
	8-2=6		0
	3-2=1		0
	9-2=7		10
	9-2=7		10

El cálculo final del número de partículas/ampolla será:

5 μm :

102 p/0.5 ml \times 100 ml/20 ampollas=1020 p/ampolla
102 p/0.5 ml \times 100 ml/20 ampollas=1020 p/ampolla
123 p/0.5 ml \times 100 ml/20 ampollas=1230 p/ampolla
142 p/0.5 ml \times 100 ml/20 ampollas=1420 p/ampolla
110 p/0.5 ml \times 100 ml/20 ampollas=1100 p/ampolla

10 μm :

15 p/0.5 ml \times 100 ml/20 ampollas=150 p/ampolla

12 p/0.5 ml \times 100 ml/20 ampollas=120 p/ampolla

9 p/0.5 ml \times 100 ml/20 ampollas= 90 p/ampolla

14 p/0.5 ml \times 100 ml/20 ampollas=140 p/ampolla

7 p/0.5 ml \times 100 ml/20 ampollas= 70 p/ampolla

15 μm :

4 p/0.5 ml \times 100 ml/20 ampollas=40 p/ampolla

6 p/0.5 ml \times 100 ml/20 ampollas=60 p/ampolla

1 p/0.5 ml \times 100 ml/20 ampollas=10 p/ampolla

7 p/0.5 ml \times 100 ml/20 ampollas=70 p/ampolla

7 p/0.5 ml \times 100 ml/20 ampollas=70 p/ampolla

25 μm :

10 p/0.5 ml \times 100 ml/20 ampollas=100 p/ampolla

0

0

10 p/0.5 ml \times 100 ml/20 ampollas=100 p/ampolla

10 p/0.5 ml \times 100 ml/20 ampollas=100 p/ampolla

Los resultados se expresarán en un cuadro para mayor claridad a la hora de su interpretación, tal y como se muestra en el siguiente:

	Diámetro particular			
	5 μm	10 μm	15 μm	25 μm
Número de partículas				
por ampolla	1020	150	40	10
	1020	120	60	0
	1230	90	10	0
	1420	140	70	10
	1110	70	70	10
Promedio particular	1160	114	50	6
Desviación estándar	168.97	33.62	25.50	5.48

13. ESTUDIO DE AMPOLLAS CON BANDA

A continuación se exponen los resultados correspondientes a los lotes de ampollas ensayados con sistema de apertura en banda, diferenciándose las ampollas que son de vidrio blanco neutro de las que son de color topacio neutro.

Se dispone de cuatro lotes de ampollas de color blanco de capacidades 1, 3, 5 y 10 ml, todos ellos con sistema de apertura en banda. Se ensayan 20 ampollas por lote y el

número de determinaciones que se efectúan es de 5 para cada tamaño de partícula y lote.

Referente a las del mismo sistema de apertura y vidrio topacio neutro, se dispuso de dos lotes de ampollas de 2 y 5 ml de las cuales se ensayan 20 ampollas por lote y se obtienen 5 resultados por cada tamaño de partícula.

13.1. Resultados experimentales.

Lote 23000

AMILCO, S.A.: 1 ml/ampolla

Sistema de apertura en banda

Vidrio blanco neutro

Ampollas ensayadas: 20

Resultados del ensayo

	Diámetro particular			
	5 μm	10 μm	15 μm	25 μm
Número de partículas				
por ampolla	710	90	30	10
	620	160	70	60
	670	119	50	10
	650	169	100	0
	720	179	50	10
Promedio particular	674	143	60	18
Desviación estándar	41.59	37.57	26.46	23.87

Lote 64410

AMILCO, S.A.: 3 ml/ampolla

Sistema de apertura en banda

Vidrio blanco neutro

Ampollas ensayadas: 20

Resultados del ensayo

	Diámetro particular			
	5 μm	10 μm	15 μm	25 μm
<hr/>				
Numero de particulas				
por ampolla	1270	280	100	10
	970	340	120	10
	1200	320	110	10
	1100	320	100	20
	1150	320	90	20
<hr/>				
Promedio particular	1138	316	104	14
<hr/>				
Desviación estándar	113	21.91	11.4	5.48

Lote 61936

AMILCO S.A.: 5 ml/ampolla

Sistema de apertura en banda.

Vidrio blanco neutro.

Ampollas ensayadas: 20

Resultados del ensayo

	Diámetro particular			
	5 μm	10 μm	15 μm	25 μm
Número de partículas				
por ampolla	1220	320	160	40
	1540	340	180	20
	1460	280	140	20
	1480	260	120	20
	1660	220	200	60
Promedio particular	1472	284	160	32
Desviación estándar	161	47.75	31.62	17.89

Lote M-28

AMILCO, S. A. : 10 ml/ampolla

Sistema de apertura en banda

Vidrio blanco neutro

Ampollas ensayadas: 20

Resultados del ensayo

	Diámetro particular			
	5 μm	10 μm	15 μm	25 μm
Número de partículas				
por ampolla	5525	875	500	50
	7025	1125	325	100
	6450	1075	325	25
	5700	975	675	50
	5650	775	250	50
Promedio particular	6070	965	415	55
Desviación estándar	645.51	143.18	171.94	27.39

Lote 64434

AMILCO, S.A.: 2 ml/ampolla

Sistema de apertura en banda

Vidrio ambar o topacio neutro

Ampollas ensayadas: 20

Resultados del ensayo

	Diámetro particular			
	5 μm	10 μm	15 μm	25 μm
<hr/>				
Número de partículas				
por ampolla	1020	150	40	10
	1020	120	60	0
	1230	90	10	0
	1420	140	70	10
	1110	70	70	10
<hr/>				
Promedio particular	1160	114	50	6
<hr/>				
Desviación estándar	168.97	33.62	25.50	5.48

Lote 64253

AMILCO S.A.: 5 ml/ampolla.

Sistema de apertura en banda.

Vidrio topacio neutro.

Ampollas ensayadas: 20.

Resultados del ensayo

	Diámetro particular			
	5 μm	10 μm	15 μm	25 μm
<hr/>				
Numero de particulas				
por ampolla	1700	320	320	40
	2320	440	360	80
	2440	400	540	60
	1820	500	400	0
	1760	660	400	20
<hr/>				
Promedio particular	2008	464	404	40
<hr/>				
Desviación estandar	344.85	127.59	82.95	31.62

13.2. Discusión.

13.2.1. Ampollas color blanco.

Se consideran los valores absolutos medios del número de partículas determinadas por ampolla pertenecientes a los cuatro lotes ensayados con sistema de apertura en banda, ampollas de color blanco y con capacidades de 1, 3, 5 y 10 ml. Se han separado las ampollas de color blanco de las de color topacio con el fin de homogeneizar al máximo la población sujeta a ensayo, ya que el color puede ser un factor determinante en la producción de partículas, tanto en número como en tamaño, así como se ha demostrado que lo es en los valores de fuerza de ruptura si no se aplica la tecnología necesaria para evitarla (40, 41).

La discusión se llevará a cabo en varios apartados diferenciados según el tamaño de partículas a tratar.

a) Número de partículas por ampolla $\geq 5 \mu\text{m}$. Comparando los valores absolutos en relación con el tamaño de la ampolla se observa un aumento del número de partículas por ampolla a medida que aumenta el volumen de la misma. Así, existe una gran diferencia entre las ampollas de 1 ml y las de 3 ml, existiendo un incremento del 68.4% en estas últimas respecto de las primeras. Esta progresión observada tiende a estabilizarse entre las ampollas de 3 ml y de 5 ml, pues el

incremento del número de partículas existente entre ambos lotes es tan solo de un 29.7%; aún así, sigue siendo mayor el número de partículas cuanto mayor es el volumen de la ampolla. El número máximo de partículas por ampolla pertenece al lote de ampollas de 10 ml en el que aparecen un 312.4% más partículas que en las ampollas de 5 ml, un 434.9% más que en las de 3 ml y un 800.6% más que las que aparecen en las de 1 ml.

La causa de esta progresión que existe entre el número de partículas y el volumen de ampolla puede buscarse en la mayor superficie de apertura que presentan las ampollas a medida que va aumentando su volumen. En efecto, las ampollas de 1 ml presentan un diámetro de estrangulamiento de 6.3 μm , las de 3 ml de 6.4 μm , las de 5 ml de 7.7 μm y las de 10 ml disminuyen su diámetro a 7.4 μm . La disminución del diámetro del estrangulamiento de las ampollas de 10 ml, se debe a que proceden de un lote de fabricante distinto que usa tubos de vidrio para la fabricación procedentes de distinta empresa. Pero el aumento en el número de partículas en dichas ampollas de 10 ml puede atribuirse a la dificultad que presenta su apertura dando una línea irregular de ruptura con aumento pues de la superficie productora de partículas. Junto a esto puede considerarse el grosor del vidrio utilizado para la fabricación de cada tipo de ampolla: así, el vidrio empleado para obtener las ampollas de 1 ml es

mucho más delgado que el empleado para obtener ampollas de 3 y 5 ml o para obtener ampollas de 10 ml.

En cuanto a las desviaciones estándar observadas en cada lote, pueden considerarse como normales dentro del rango de significación de los valores absolutos observados, ya que presentan unos coeficientes de variación (C.V.) del 6.17% para ampollas de 1 ml, del 11.47% para las de 3 ml, del 10.93% para las de 5 ml y del 10.63% para las de 10 ml. Por tanto, las determinaciones efectuadas pueden considerarse suficientes dada la homogeneidad que presentan sus valores absolutos; no es necesario, por tanto, el tener que efectuar más de cinco determinaciones.

b) Número de partículas por ampolla $\geq 10 \mu\text{m}$. Al comparar los valores absolutos en relación al tamaño de la ampolla, se observa un aumento del número de partículas por ampolla a medida que aumenta el volumen de la misma excepto en las ampollas de 5 ml, cuyo número de partículas por ampolla sufre un ligero descenso. El incremento que presentan las ampollas de 3 ml en relación con las de 1 ml es del 120.2% y al relacionar las de 1 ml con las de 5 ml se aprecia que el incremento es del 98.6%. Como se observa en estos porcentajes existe una reducción del número de partículas por ampolla al pasar de 3 a 5 ml que se cifra en un 9.84% menos, si bien esta diferencia no es significativa estadísticamente como se desprende de la aplicación del

estudio de la t de Student (Cuadro 4). El número máximo de partículas por ampolla se obtiene en las de mayor capacidad, 10 ml, apareciendo un incremento del 239.78% con relación a las de 5 ml; un 206.35% al relacionarlas con las de 3 ml y finalmente un 574.8% al relacionarlas con las ampollas de 1 ml.

La causa de esta progresión existente entre el número de partículas y aumento de las capacidades de las ampollas puede buscarse en la mayor superficie de apertura, tal y como se ha mencionado en el apartado anterior, que presentan las ampollas a medida que va aumentando su volumen. Se ha de tener en cuenta el menor diámetro del estrangulamiento en las ampollas de 10 ml, pero la dificultad de apertura y ruptura irregular en la zona del estrangulamiento colaboran al aumento del número de partículas.

Si se observan las desviaciones estándar en cada lote y tamaño, pueden considerarse la mayoría, como algo elevadas para los lotes de 1, 5 y 10 ml dentro del rango de significación de los valores absolutos observados, ya que presentan unos coeficientes de variación del 26.27% en las ampollas de 1 ml; el 7.99% para las de 3 ml; el 16.81% para las de 5 ml y el 14.83% para las de 10 ml. Por tanto, el número de determinaciones efectuadas puede considerarse como insuficiente en las ampollas de 1 ml, 5 ml y 10 ml, recomendándose hacer más de cinco determinaciones dada la

heterogeneidad que presentan sus valores absolutos, no siendo así para las ampollas de 3 ml.

Test de la t de Student para partículas $\geq 10\mu\text{m}$

$\geq 10 \mu\text{m}$	3 ml	5 ml
	280	320
	340	340
	320	280
	320	260
	320	220
	$\bar{X}_A=316$	$\bar{X}_B=284$
	$\Sigma (X_A - \bar{X}_A)^2 = 1920$	$\Sigma (X_B - \bar{X}_B)^2 = 9120$

$$s^2 = (1920 + 9120) / (5 + 5 - 2) = 1380$$

$$s = 37.15$$

$$t = (315 - 284) / 37.15 (1/5 + 1/5)^{1/2} = 1.361$$

Los valores de t dan para un nivel de significación del 10% y 8 grados de libertad un valor de 1.86. Como que $1.36 < 1.86$, se deduce que no existe diferencia significativa entre ambos lotes.

-Cuadro 4-

c) **Número de partículas por ampolla $\geq 15 \mu\text{m}$.** Comparando los valores absolutos en relación al tamaño de la ampolla, se observa un aumento del número de partículas por ampolla a medida que aumenta el volumen de la misma. Existe una diferencia del 78.33% entre las ampollas de 1 y 3 ml, incrementándose al aumentar el volumen de la ampolla. Esta tendencia al incremento del número de partículas se mantiene al contemplar las ampollas de 3 y 5 ml con una diferencia del 49.53% más en las de 5 ml. Al tener en cuenta las de 10 ml la diferencia es de un 159.38% más con relación a las de 5 ml; de un 287.8% con respecto a las de 3 ml y de un 791.8% con respecto a las de 1 ml.

La causa de esta progresión creciente entre el número de partículas y el volumen de la ampolla puede buscarse en la mayor superficie de apertura como ya se ha explicado en el apartado a), así como el mayor grosor de las paredes del tubo empleado para fabricar la ampolla. En el caso de las ampollas de 10 ml que poseen menor diámetro de estrangulamiento se justifica la diferencia aparecida por la irregularidad que presenta en la zona de apertura al ser abiertas.

En relación con las desviaciones estándar observadas, los coeficientes de variación en cada lote pueden considerarse como elevadas siendo sus valores en las ampollas 1 ml del 44.10%, en las de 3 ml del 8.92%

aceptándose esta como correcta; del 19.76% y del 41.43% en las ampollas de 5 y 10 ml respectivamente, siendo ambos valores demasiado elevados y, por tanto, tendrían que aumentarse en más de cinco el número de determinaciones para que los resultados ofrecieran una menor dispersión. •

d) Número de partículas por ampolla \geq 25 μm . Comparando los valores absolutos en relación al tamaño de la ampolla se observa un aumento del número de partículas a medida que aumenta el volumen de la ampolla exceptuando el caso de 3 ml donde la media disminuye con respecto a las ampollas de 1 ml. Así, la diferencia entre el número de partículas/ampolla es de 33.3% entre las ampollas de 1 y 3 ml. Esta aparente disminución de partículas que se observa al pasar de ampollas de 1 ml a ampollas de 3 ml puede explicarse a raíz del valor correspondiente a la segunda determinación efectuada con las ampollas de 1 ml, que se aparta significativamente de la media teórica esperada. Si se prescindiera de este valor (podría despreciarse como erróneo estadísticamente), la media se situaría en 7.5 partículas/ampolla, claramente inferior a la obtenida con ampollas de 3 ml. Entre las ampollas de 3 ml y 5 ml existe un aumento del 166.67% en el número de partículas desprendidas; también aumenta la producción al pasar de 5 a 10 ml en un 71.88%.

En cuanto a la razón se puede buscar al igual que en el apartado anterior en el incremento del diámetro del estrangulamiento y por consiguiente de la superficie de apertura y también en el grosor de las paredes del tubo con que ha sido fabricada la ampolla que aumenta al aumentar el diámetro.

En cuanto a los valores de las desviaciones estándar, pueden considerarse como excesivamente elevados siendo recomendable el hacer más de cinco determinaciones. En el caso de ampollas de 1 ml, el coeficiente de variación (C.V.) es del 132.61%, en las de 3 ml es del 41.92%, en las de 5 ml del 55.91% y en las ampollas de 10 ml del 49.8%.

e) Estudio comparativo de los cuatro tamaños de partícula considerados. Al comparar las medias obtenidas para los cuatro tamaños de partícula considerados, se observa como el número de partículas disminuye a medida que su tamaño aumenta, independientemente del volumen de la ampolla. En efecto, las ampollas de fácil ruptura mediante banda producen, al ser abiertas, un mayor número de partículas cuyo tamaño se sitúa entre 5 y 10 μm , como puede apreciarse en el cuadro siguiente.

Medias del número de partículas/ampolla por intervalo

Vol. amp.	intervalo a	intervalo b	intervalo c	
	≥5<10	≥10<15	≥15<25	≥25
1 ml	531	83	42	18
3 ml	822	212	90	14
5 ml	1188	124	128	32
10 ml	5105	550	360	55

% Descenso

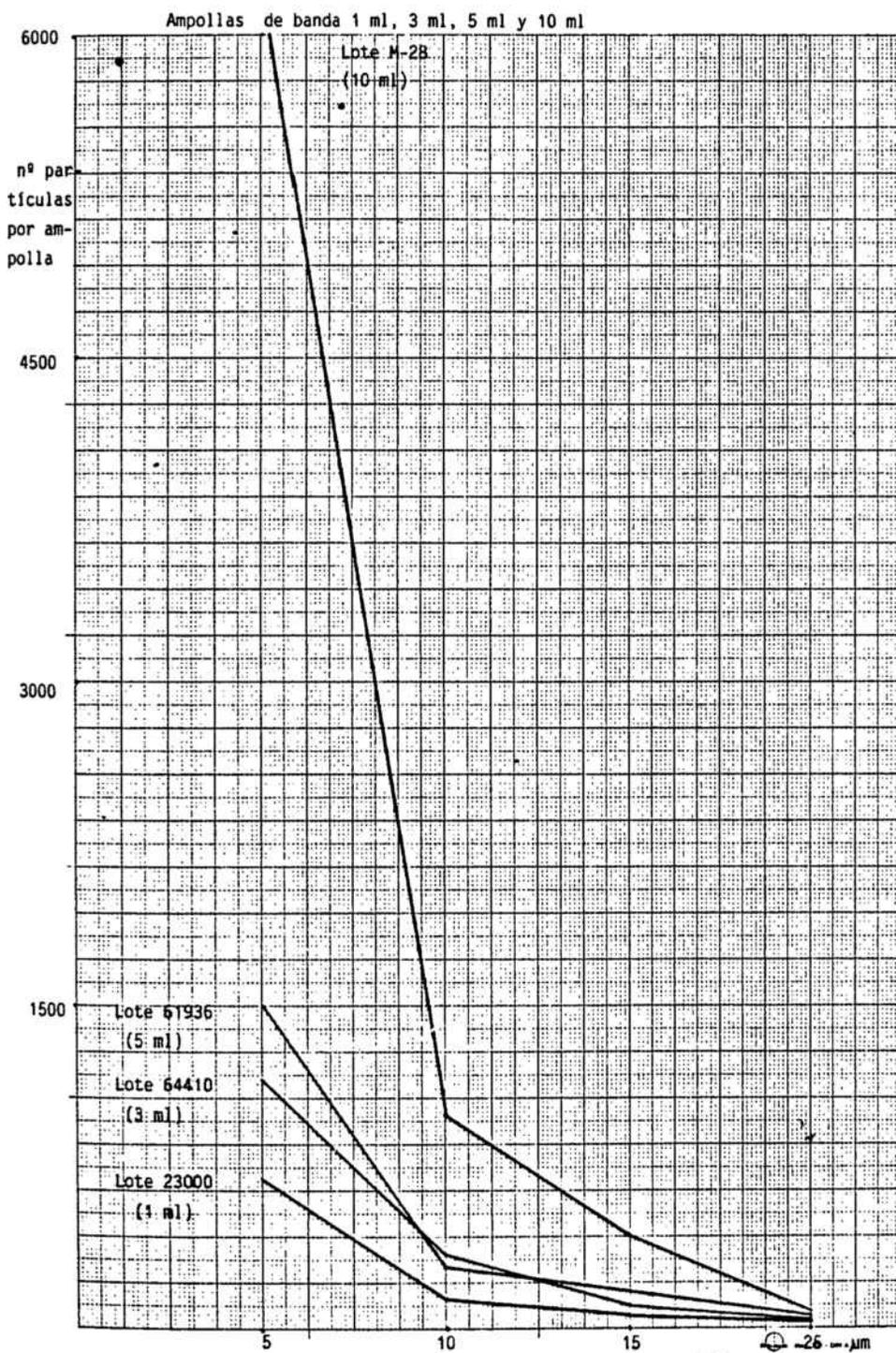
	intervalo a	intervalo b	intervalo c
1 ml	84.37%	49.39%	57.14%
3 ml	74.20%	57.54%	84.44%
5 ml	89.57%	-	75.00%
10 ml	89.23%	34.54%	84.72%
X	84.34%	47.15%	75.32%
S _{n-1}	7.16	11.66	12.93
C.V.	8.43	24.72	17.17

-Cuadro 5-

Este hecho se produce en todos los volúmenes de ampollas, excepto en el correspondiente a 3 ml en donde

aumenta, aunque no significativamente, el número de partículas por ampolla al pasar de un tamaño $\geq 10 \mu\text{m}$ pero $< 15 \mu\text{m}$ al $\geq 15 \mu\text{m}$ pero $< 25 \mu\text{m}$. Considerando este valor como errático, la norma general es que, a medida que aumenta el tamaño de las partículas, disminuye su número por ampolla. De esta manera, se tiene que, en todos los casos, el mayor número de partículas tiene un tamaño que oscila entre los 5 y $10 \mu\text{m}$; los que tienen tamaños comprendidos entre 10 y $15 \mu\text{m}$ ya experimentan un descenso cuantitativo considerable, con una media de un $84\% \pm 7\%$ partículas menos; el descenso pasa a ser de un $47\% \pm 11\%$ respecto a las partículas $\geq 10 \mu\text{m}$ y $< 15 \mu\text{m}$ cuando se consideran partículas de tamaño $\geq 15 \mu\text{m}$ y $< 25 \mu\text{m}$; las partículas de mayor tamaño consideradas, aquellas que sobrepasan o son iguales a $25 \mu\text{m}$, son las menos numerosas, representando los valores medios hallados un descenso del $75\% \pm 13\%$ respecto a los comprendidos entre 15 y $25 \mu\text{m}$.

Este hecho constatado tiene su importancia cuando se considera que precisamente son las partículas vitreas mas pequeñas (y superiores a $5 \mu\text{m}$) las que tienen mayores posibilidades de pasar a traves del diámetro de agujas hipodérmicas, catéteres, etc. y acceder a circulación sistémica en caso de administración intravenosa.



Representación gráfica de la contaminación por partículas de ampollas blancas con banda.

13.2.2. Ampollas de color topacio.

Se consideran los valores absolutos medios del número de partículas determinadas por ampollas pertenecientes a dos lotes ensayados con sistema de apertura en banda, ampollas de color topacio, vidrio neutro y con capacidades de 2 y 5 ml. Se han separado estos dos lotes de los de sistema de apertura en banda, color blanco y vidrio neutro, con el fin de estudiar si el color puede ser un factor determinante en la producción de partículas, tanto en número como en tamaño, así como se ha demostrado que lo es en los valores de fuerza de ruptura si no se aplica la tecnología necesaria para evitarlo (40, 41).

La discusión se lleva a cabo en varios apartados diferenciados según el tamaño de partícula a tratar.

a) Número de partículas por ampolla $\geq 5 \mu\text{m}$. Comparando los valores absolutos en relación con el tamaño de la ampolla se observa un aumento del 73.10% en la producción de partículas al pasar de ampollas de 2 ml a ampollas de 5 ml de capacidad y color topacio. Al igual que en la anterior discusión, la causa de esta progresión existente entre el número de partículas y volumen de ampolla puede buscarse en la mayor superficie de apertura que presentan las ampollas a medida que va aumentando su volumen. En efecto las ampollas de 2 ml presentan un diámetro de estrangulamiento de $6.5 \mu\text{m}$

mientras que las de 5 ml lo presentan de 8.3 μm . Este aumento de superficie se puede relacionar fácilmente con el aumento de producción de partículas al aumentar el volumen. Junto a esto puede considerarse también el grosor del vidrio con que se ha fabricado el lote de ampollas. El vidrio empleado para conseguir ampollas de 2 ml es más delgado que el empleado para ampollas de 5 ml.

En cuanto a las desviaciones estándar, pueden considerarse algo elevadas ya que sus coeficientes de variación (C.V.) son de 14.57% en el caso de ampollas de 2 ml y del 17.17% en el caso de las de 5 ml. A raíz de esto, debe recomendarse el efectuar mayor número de determinaciones en el ensayo.

Comparando los valores medios obtenidos en las ampollas de color topacio con los obtenidos en las ampollas de color blanco, parece existir cierto incremento en el número de partículas por ampolla producidas en el proceso de apertura de las primeras con respecto a las segundas. En efecto, las ampollas de color topacio correspondientes a una capacidad de 2 ml ofrecen una media de 1160 partículas/ampolla, valor ligeramente superior a la media de 1135 partículas/ampolla hallada para ampollas de color blanco y capacidad correspondiente a 3 ml. Igualmente sucede al comparar los volúmenes de 5 ml: las ampollas color topacio dan un valor medio de 2008 en contraste con el valor de 1472 de las

ampollas de color blanco. Ahora bien, después de efectuar un estudio estadístico ajustado a la t de Student (Cuadros 6 y 7) se demuestra estadísticamente como este incremento observado no es significativo y, por tanto, puede concluirse que el color del vidrio no parece influir en el número de partículas $\geq 5 \mu\text{m}$ desprendidas al abrir la ampolla, de igual forma que tampoco influye en la fuerza de ruptura siempre y cuando se haya aplicado correctamente la tecnología adecuada para provocar la zona de ruptura de la ampolla (40, 41).

Test de la t de Student para partículas $\geq 5 \mu\text{m}$

$\geq 5 \mu\text{m}$	2 ml (Topacio)	3 ml (Blanco)
	1020	1270
	1020	970
	1230	1200
	1420	1100
	1110	1150
	$\bar{X}_A=1160$	$\bar{X}_B=1135$
	$\Sigma (X_A - \bar{X}_A)^2 = 114200$	$\Sigma (X_B - \bar{X}_B)^2 = 50900$

$$s^2 = (114200 + 50900) / (5 + 5 - 2) = 23585.714$$

$$s = 153.576$$

$$t = (1160 - 1135) / 153.576 (1/5 + 1/5)^{1/2} = 0.2573$$

Los valores de t dan para un nivel de significación del 80% y 7 grados de libertad un valor de 0.263. Como que $0.2573 < 0.263$ se deduce que no existe diferencias significativas entre ambos lotes.

-Cuadro 6-

Test de la t de Student para partículas $\geq 5 \mu\text{m}$

$\geq 5 \mu\text{m}$	5 ml (Topacio)	5 ml (Blanco)
	1700	1220
	2320	1540
	2440	1460
	1820	1480
	1760	1660
	$\bar{X}_A=2008$	$\bar{X}_B=1472$
	$\Sigma (X_A - \bar{X}_A)^2=475680$	$\Sigma (X_B - \bar{X}_B)^2=103680$

$$s^2 = (475680 + 103680) / (5 + 5 - 2) = 72420$$

$$s = 269.109$$

$$t = (2008 - 1472) / 269.109 (1/5 + 1/5)^{1/2} = 3.149$$

El valor obtenido para t (3.1492) es significativo al nivel 5% que da para 8 grados de libertad un valor de 2.306, y 3.149 > 2.306. Sin embargo, no lo es al nivel 1% cuyo valor tabulado para 8 grados de libertad es de 3.355 y 3.149 < 3.355. La conclusión que debe adoptarse es que no existen suficientes razones para suponer que los resultados obtenidos son heterogéneos, es decir, no puede decirse que son significativamente diferentes. Sería, en este caso, aconsejable efectuar un mayor número de observaciones.

b) Número de partículas por ampolla $\geq 10 \mu\text{m}$. Al comparar los valores absolutos en relación con el tamaño de la ampolla se observa un aumento del número de partículas por ampolla a medida que el volumen de la misma va aumentando. Así, existe un aumento del 307.02% al pasar de ampollas de 2 ml a ampollas de 5 ml.

Como ya se ha mencionado en el anterior apartado, el aumento del número de partículas depende directamente de la superficie de apertura que presenta la ampolla, lo cual está estrechamente relacionado con el diámetro del estrangulamiento. También aquí puede considerarse el grosor de las paredes del tubo con que se ha fabricado la ampolla, aumentando al aumentar el volumen.

Las desviaciones estándar son algo elevadas, siendo los coeficientes de variación (C.V.) calculados del 29.49% en las ampollas de 2 ml y del 26.20% en el caso de las de 5 ml, aconsejándose aumentar el número de determinaciones por ensayo para aumentar la fiabilidad de los resultados.

En este caso, se obtienen menor número de partículas $\geq 10 \mu\text{m}$ desprendidas en las ampollas de color topacio de 2 ml de capacidad (114 partículas/ampolla) que en las desprendidas incluso en las ampollas de color blanco de 1 ml de capacidad (143 partículas/ampolla). Sucede lo contrario al considerar las ampollas correspondientes a un volumen de

5 ml, en donde se observa una media de 284 partículas/ampolla para las de color blanco y de 464 para las de color topacio. El estudio de la t de Student (Cuadros 8 y 9) viene a corroborar lo que demuestra el análisis estadístico efectuado para las partículas $\geq 5 \mu\text{m}$: las diferencias no son significativas y, por lo tanto, el color del vidrio no influye en la aparición de mayor o menor número de partículas vítreas desprendidas al efectuar la apertura de las ampollas.

Test de la t de Student para partículas $\geq 10 \mu\text{m}$

$\geq 10 \mu\text{m}$	1 ml (Blanco)	3 ml (Topacio)
	90	150
	160	120
	119	90
	169	140
	179	70
	$\bar{X}_A=143$	$\bar{X}_B=114$

$$\Sigma (X_A - \bar{X}_A)^2 = 5464$$

$$\Sigma (X_B - \bar{X}_B)^2 = 4520$$

$$s^2 = (5464 + 4520) / (5 + 5 - 2) = 1270.75$$

$$s = 35.647$$

$$t = (143 - 114) / 35.647 (1/5 + 1/5)^{1/2} = 1.286$$

Los valores de t dan para un nivel de significación del 20% y 8 grados de libertad un valor de 1.397. Como que $1.286 < 1.397$ se deduce que no existen diferencias significativas entre ambos lotes.

-Cuadro 8-

Test de la t de Student para partículas $\geq 10 \mu\text{m}$

$\geq 10 \mu\text{m}$	5 ml (Topacio)	5 ml (Blanco)
	320	320
	440	430
	400	280
	500	260
	660	220
	$\bar{X}_A=464$	$\bar{X}_B=284$

$$\Sigma (X_A - \bar{X}_A)^2 = 65120$$

$$\Sigma (X_B - \bar{X}_B)^2 = 9120$$

$$s^2 = (65120 + 9120) / (5 + 5 - 2) = 9280$$

$$s = 96.332$$

$$t = (464 - 284) / 96.332 (1/5 + 1/5)^{1/2} = 2.954$$

El valor obtenido para t es significativo al nivel 5% que da para 8 grados de libertad un valor de 2.306 y se tiene que $2.954 > 2.306$. Sin embargo, no lo es el nivel 1% cuyo valor tabulado para 8 grados de libertad es de 3.355 y $2.954 < 3.355$. La conclusión que debe adoptarse es que no existen suficientes razones para suponer que los resultados obtenidos son heterogéneos o significativamente diferentes.

c) Número de partículas por ampolla $\geq 15 \mu\text{m}$. Si se comparan los valores absolutos en relación con el tamaño de la ampolla, se observa un aumento considerablemente elevado al relacionar las ampollas de 2 y 5 ml. El aumento que se produce es del 708%. Como ya se ha comentado anteriormente este aumento de partículas se relaciona directamente con la superficie de apertura, relacionada a su vez con el diámetro del estrangulamiento y también con el grosor de las paredes del tubo con que ha sido fabricada la ampolla.

Las elevadas desviaciones estándar dan para las ampollas de 2 ml un coeficiente de variación (C.V.) del 51% y para las de 5 ml es del 20.53% sugiriendo la necesidad de aumentar el número de determinaciones a efectuar por ensayo.

Al efectuar la comparación con los resultados obtenidos en las ampollas de color topacio de 2 ml la media calculada de 50 partículas/ampolla es inferior a la de 60 partículas/ampolla observada en las ampollas de color blanco correspondientes a 1 ml de capacidad; al revés sucede con las ampollas de 5 ml, en donde las de color topacio de 5 ml ofrecen un valor mucho más elevado (404 partículas/ampolla) que las de color blanco también de 5 ml (160 partículas/ampolla).

El estudio de la t de Student (Cuadros 10) para los dos primeros lotes (2ml y 1 ml) demuestra que no existen

diferencias significativas entre uno y otro. Sucede lo contrario al efectuar el mismo análisis (Cuadro 11) para los lotes de ampollas correspondientes a una capacidad de 5 ml, en donde la diferencia sí resulta ser significativa. En el primer caso se deduce que el color del vidrio no influye en la producción de partículas $\geq 15 \mu\text{m}$ y, en el segundo, parece deducirse que sí existe esta influencia.

Test de la t de Student para partículas $\geq 15 \mu\text{m}$

$\geq 15 \mu\text{m}$	1 ml (Blanco)	2 ml (Topacio)
	30	40
	70	60
	50	10
	100	70
	50	70
	$\bar{X}_A=60$	$\bar{X}_B=50$
	$\Sigma (X_A - \bar{X}_A)^2=2800$	$\Sigma (X_B - \bar{X}_B)^2=2600$

$$s^2 = (2800 + 2600) / (5 + 5 - 2) = 675$$

$$s = 25.980$$

$$t = (60 - 50) / 25.980 (1/5 + 1/5)^{1/2} = 0.608$$

Los valores de t dan para un nivel de significación del 50% y 8 grados de libertad un valor de 0.706. Como que $0.608 < 0.706$ se deduce que no existen diferencias significativas entre ambos lotes.

-Cuadro 10-

Test de la t de Student para partículas $\geq 15 \mu\text{m}$

$\geq 15 \mu\text{m}$	5 ml (Topacio)	5 ml (Blanco)
	320	160
	360	180
	540	140
	400	120
	400	200
	$\bar{X}_A=404$	$\bar{X}_B=160$

$$\Sigma (X_A - \bar{X}_A)^2 = 27520$$

$$\Sigma (X_B - \bar{X}_B)^2 = 4000$$

$$s^2 = (27520 + 4000) / (5 + 5 - 2) = 3940$$

$$s = 62.769$$

$$t = (404 - 160) / 62.769 (1/5 + 1/5)^{1/2} = 6.146$$

Los valores de la t dan para un nivel de significación del 1% un valor de 3.355 para 8 grados de libertad. Como que $6.146 > 3.55$, se deduce que existe una diferencia significativa entre ambos lotes.

-Cuadro 11-

d) Número de partículas por ampolla \geq 25 μm . Al comparar los valores correspondientes al número de partículas iguales o superiores a 25 μm de los lotes de ampollas de color topacio ensayados con sistema de apertura en banda, se ha observado un incremento considerable en el número de partículas producidas al aumentar el volumen de las mismas.

Existe un incremento del 566.67% en la producción de partículas al pasar de ampollas de 2 ml a ampollas de 5 ml.

Ya se ha ido mencionando la relación directa de este aumento tan considerable del número de partículas con el diámetro del estrangulamiento y también con el grosor de las paredes; a mayor superficie de apertura, mayor es el número de partículas que se producen.

Las desviaciones estándar observadas son excesivamente grandes, encontrándose unos coeficientes de variación (C.V.) del 91.33% en las ampollas de 2 ml y del 79.05% en las de 5 ml. Se aconseja aumentar el número de determinaciones del ensayo.

En cuanto a la comparación que puede efectuarse con los datos observados en las ampollas de color blanco, se esta ante una situación parecida a la del resto de tamaños de partículas considerados. Así, las ampollas topacio de 2 ml

presentan menor número de partículas/ampolla (una media de 6) que las ampollas de 1 ml, color blanco (una media de 18) y las ampollas topacio de 5 ml presentan mayor número de partículas/ampolla (una media de 40) que el que presentan las ampollas de color blanco de mismo volumen (una media de 32). Ello viene a ratificar lo dicho ya anteriormente acerca de la no influencia significativa del color de la ampolla en el desprendimiento cuantitativo de partículas vítreas al efectuar su apertura, hecho corroborado tras efectuar el estudio de la t de Student, resultando en los dos casos la no significación de los resultados obtenidos.

Test de la t de Student para partículas $\geq 25 \mu\text{m}$

$\geq 25 \mu\text{m}$	1 ml (Blanco)	2 ml (Topacio)
	10	10
	60	0
	10	0
	0	10
	10	10
	$\bar{X}_A=18$	$\bar{X}_B=6$
	$\Sigma (X_A - \bar{X}_A)^2 = 1956$	$\Sigma (X_B - \bar{X}_B)^2 = 48$

$$s^2 = (1956 + 48) / (5 + 5 - 2) = 250.5$$

$$s = 15.827$$

$$t = (1956 - 48) / 15.827 (1/5 + 1/5)^{1/2} = 190.609$$

El valor obtenido para t es muy elevado, por lo que ya sin necesidad de recurrir a las tablas de valores de t puede afirmarse que existen diferencias significativas entre ambos lotes.

-Cuadro 12-

Test de la t de Student para partículas $\geq 25 \mu\text{m}$

$\geq 25 \mu\text{m}$	5 ml (Blanco)	5 ml (Topacio)
	40	40
	80	20
	60	20
	0	20
	20	60
	$\bar{X}_A=40$	$\bar{X}_B=32$
	$\Sigma (X_A - \bar{X}_A)^2=2400$	$\Sigma (X_B - \bar{X}_B)^2=1280$

$$s^2 = (2400 + 1280) / (5 + 5 - 2) = 460$$

$$s = 21.447$$

$$t = (40 - 32) / 21.447 (1/5 + 1/5)^{1/2} = 0.589$$

Los valores de t para un nivel de significación del 50% y 8 grados de libertad dan un valor de 0.706. Como que $0.589 < 0.706$ se deduce que no existen diferencias significativas entre ambos lotes.

-Cuadro 13-

e) Estudio comparativo de los cuatro tamaños de partícula considerados. En el siguiente cuadro se reseñan las medias del número de partículas obtenido para cada una de las capacidades consideradas de ampollas, calculando el número que corresponde a cada uno de los intervalos que se consideran.

Vol. Amp.	% Descenso			
	intervalo a	intervalo b	intervalo c	
	$\geq 5 < 10$	$\geq 10 < 15$	$\geq 15 < 25$	$\geq 25 \mu\text{m}$
2 ml	1046	64	44	6
5 ml	1544	60	364	4

	% Descenso		
	intervalo a	intervalo b	intervalo c
2 ml	93.88%	31.25%	86.36%
5 ml	96.11%	-	98.90%
\bar{X}	94.99	31.25	92.63
s^{n-1}	1.57	-	8.86
C.V.	1.65	-	9.56

-Cuadro 14-

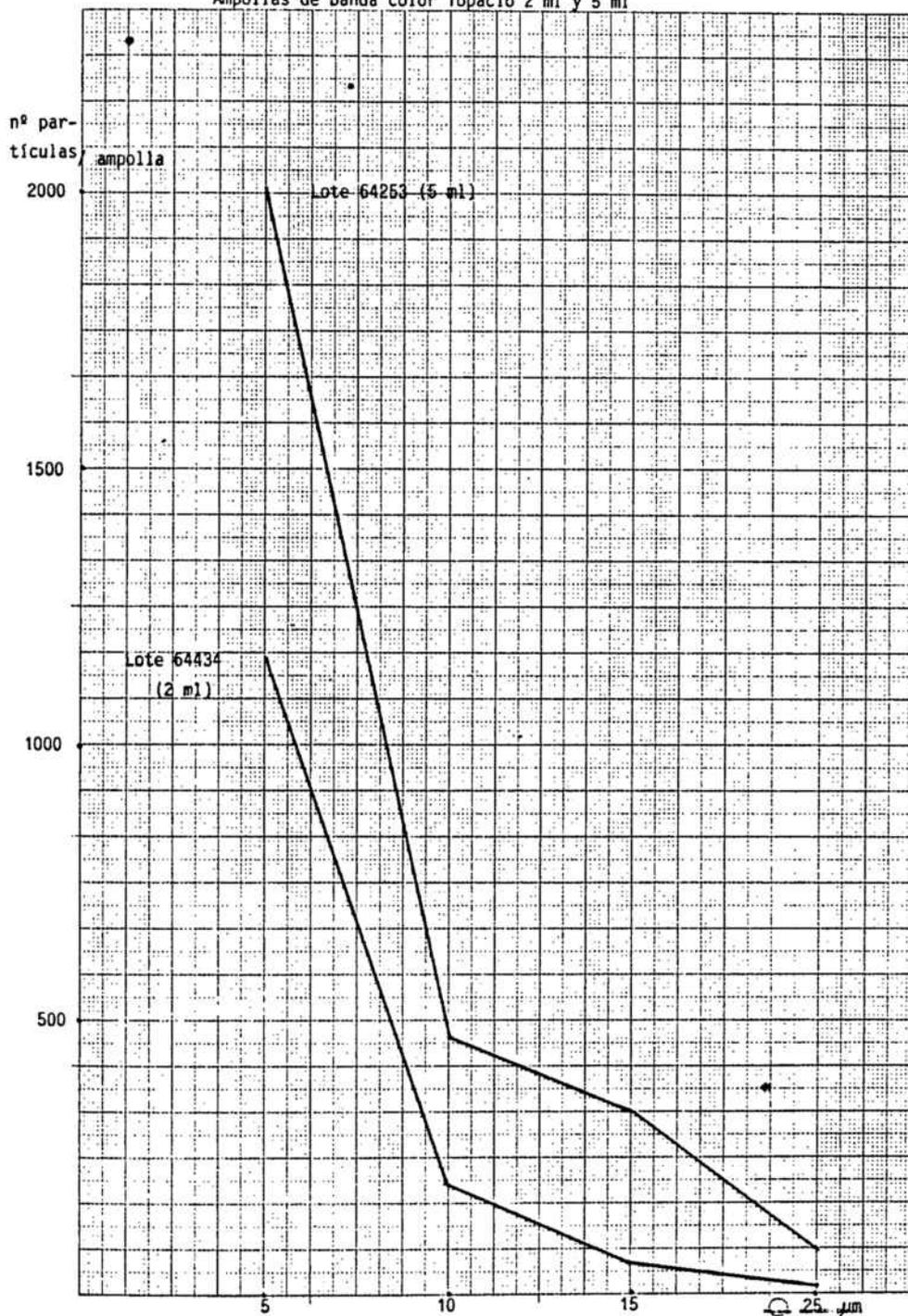
Se observa la misma tendencia general observada en las ampollas de color blanco anteriormente comentadas: a medida que aumenta el tamaño de partícula, disminuye el número de partículas desprendidas. Esto se cumple en todos los casos excepto en uno (ampollas de 5 ml) en donde al pasar de tamaños comprendidos entre 10 y 15 μm a los comprendidos entre 15 y 25 μm aparece un importante incremento. Ahora bien, si se prescinde de este dato, en todos los demás casos se confirma la tendencia general observada.

El descenso porcentual calculado para cada intervalo parece coincidir y confirmar los descensos observados para las ampollas de color blanco. Del intervalo de tamaños correspondiente a partículas $\geq 5 \mu\text{m}$ y < 10 al correspondiente a partículas $\geq 10 \mu\text{m}$ < 15 existe un descenso porcentual de $95\pm 2\%$ ($84\pm 7\%$ en las ampollas de color blanco); de éste último al de partículas $\geq 15 \mu\text{m}$ y < 25 aparece un descenso del 31% considerando sólo el dato disponible ($46\pm 10\%$ en las ampollas de color blanco) y el descenso producido entre los dos últimos intervalos es del $93\pm 10\%$ ($76\pm 14\%$ en las ampollas de color blanco). Como se observa, los descensos parecen ser homogéneos lo que, puede dar lugar al establecimiento de unos porcentajes teóricos fiables de los mismos para los intervalos considerados.

En cuanto a la influencia del color del vidrio considerando globalmente los resultados obtenidos,

analizados mediante la t de Student, para los cuatro tamaños considerados, puede concluirse que no influye de manera significativa en la producción de partículas desde un punto de vista cuantitativo y si se consideran los resultados globalmente. En efecto, de las 8 comparaciones efectuadas, tan solo en dos de ellas se encuentran diferencias significativas, mientras en las otras 6 aparece una no significación de los resultados.

Ampollas de banda color topacio 2 ml y 5 ml



Representación gráfica de la contaminación por partículas de ampollas topacio con banda.

14. ESTUDIO DE LAS AMPOLLAS CON RAYADO Y BANDA SEPARADA.

Se exponen a continuación los resultados obtenidos a partir de la ampolla con sistema de apertura de rayado con banda separada, disponiéndose de ampollas de vidrio blanco neutro de capacidades de 2 y 3 ml y de ampollas de vidrio topacio neutro de capacidades correspondientes a 1 y 5 ml.

La obtención de los resultados con las ampollas de vidrio blanco resultó difícil por problemas de obstrucción del contador electrónico de partículas, dando resultados

totalmente dispersos. A pesar de ello se obtuvieron una serie de 3 resultados homogéneos que se tomaron para efectuar el tratamiento estadístico. No se pudieron obtener resultados en el tamaño de partícula $\geq 25 \mu\text{m}$ en ninguno de los dos lotes debido a problemas semejantes a los descritos.

Con las ampollas de vidrio topacio neutro de 1 y 5 ml, sí es posible exponer resultados por cada tamaño de partícula y lote a partir de las 20 ampollas ensayadas por lote.

14.1. Resultados experimentales.

Lote 64340

AMILCO, S. A.: 2 ml/ampolla

Rayado con banda separada

Vidrio blanco neutro

Ampollas ensayadas: 20

Resultados del ensayo

	Diámetro particular			
	5 μm	10 μm	15 μm	25 μm
Número de partículas				
por ampolla	136	56	56	
	168	76	40	
	104	34	16	
Promedio particular	136	55	37	
Desviación estándar	32	21.01	20.13	

Lote 64341

AMILCO S.A.: 3 ml/ampolla

Rayado con banda separada

Vidrio blanco neutro

Ampollas ensayadas: 20

Resultados del ensayo

	Diámetro particular			
	5 μm	10 μm	15 μm	25 μm
Número de partículas por ampolla	444	12	36	
	132	108	72	
	108	108	60	
Promedio particular	228	76	56	
Desviación estándar	187.45	55.43	18.33	

Lote 64974

AMILCO, S.A.: 1 ml/ampolla

Rayado con banda separada

Vidrio topacio neutro

Ampollas ensayadas: 20

Resultados del ensayo

	Diámetro partículas			
	5 μm	10 μm	15 μm	25 μm
Número partículas				
por ampolla	760	220	250	30
	590	200	170	20
	820	230	230	10
	610	220	200	80
	640	320	210	50
Promedio particular	684	238	212	38
Desviación estándar	100.65	47.12	30.33	27.75

Lote : 64343

AMILCO, S.A.: 5 ml/ampolla

Rayado con banda separada

Vidrio topacio neutro

ampollas ensayadas: 20

Resultados del ensayo

Diámetro particular

	5 μm	10 μm	15 μm	25 μm
<hr/>				
Número de partículas				
por ampolla	1130	360	120	20
	1030	350	180	0
	1290	280	100	10
	1010	390	80	10
	1110	270	200	0
<hr/>				
Promedio particular	1114	330	136	8
<hr/>				
Desviación estándar	110.58	52.44	51.77	8.37

14.2. Discusión.

14.2.1. Ampollas color blanco.

Se consideran los valores absolutos medios del número de partículas determinados por ampolla pertenecientes a los dos lotes ensayados con sistema de apertura rayado con banda separada, ampollas de color blanco, de vidrio neutro y con capacidades de 2 y 3 ml. Se han separado las ampollas de color blanco de las de color topacio con el fin de homogeneizar al máximo la población sujeta a ensayo, ya que el color puede ser un factor determinante en la producción de partículas, tanto en número como en tamaño.

La discusión se lleva a cabo en varios apartados diferenciados según el tamaño de partícula a tratar.

a) Número de partículas por ampolla $\geq 5 \mu\text{m}$. Comparando los valores absolutos en relación con el tamaño de la ampolla se observa un aumento del número de partículas por ampolla a medida que aumenta el volumen de la misma. Existe pues, una diferencia del 67.65% más en las ampollas de 3 ml que en las de 2 ml en cuanto a este tamaño de partícula. La causa de este aumento no se puede buscar, en este caso, en el mayor diámetro del estrangulamiento de las ampollas de 3 ml, pues sucede todo lo contrario: las ampollas de 2 ml tienen un diámetro de estrangulamiento de $7.6 \mu\text{m}$ y las de 3

ml de 6.7 μm . En cambio, puede encontrarse explicación en la rotura irregular que se produce al efectuar la apertura de las ampollas de 3 ml, lo cual hace que haya una mayor superficie de fractura y lógicamente, un incremento del número de partículas con respecto al lote de 2 ml.

Al considerar las desviaciones estándar se observa que en las ampollas de 2 ml es del 23.53% y en las de 3 ml del 82.21% lo cual indica que será conveniente aumentar el número de determinaciones con el fin de obtener unos resultados con una menor dispersión y variabilidad.

b) **Número de partículas por ampolla $\geq 10 \mu\text{m}$.** Comparando los valores absolutos en relación al tamaño de la ampolla se observa también un aumento al aumentar el volumen de la ampolla, ya que existe un incremento del 137.5% entre el número de partículas por ampolla desprendidos al abrir las ampollas de 3 ml con respecto a las desprendidas al abrir las ampollas de 2 ml. Esta diferencia como en el caso anterior no puede buscarse en el incremento del estrangulamiento, pero sí que puede ser debido a la irregular superficie de apertura que se produce, como así se ha comprobado al efectuar el ensayo de fuerza de ruptura, con aplicación de la sistemática propuesta por Suñé (40,41).

Las desviaciones estándar pertenecientes a estas capacidades ofrecen unos coeficientes de variación (C.V.)

del 38.20% y 72.93% respectivamente, desviaciones demasiado elevadas, lo cual permite afirmar la necesidad de mayor número de determinaciones para que los resultados sean del todo fiables.

c) **Número de partículas por ampolla \geq 15 μm .** Al comparar los resultados absolutos en relación con el tamaño de la ampolla se observa un aumento del número de partículas al aumentar la capacidad de las mismas. Así, existe un incremento del 50.13% al pasar entre las ampollas de 2 ml a las de 3 ml. Tal y como ya se ha expuesto ampliamente en los apartados anteriores, la razón no puede buscarse en el incremento del diámetro del estrangulamiento, sino en la apertura irregular y en el grosor de las paredes.

Los coeficientes de variación (C.V.) pertenecientes a estos 2 lotes son respectivamente de 53.99% y del 32.73%, siendo desviaciones elevadas que permiten afirmar la necesidad de realizar mayor número de determinaciones.

d) **Estudio comparativo de los tres tamaños de partícula considerados.** Se indican en el siguiente cuadro los valores correspondientes al número de partículas por ampolla halladas para cada uno de los intervalos que se consideran y por lote de ampollas estudiado, determinándose las medias, desviaciones típicas menos uno y coeficientes de variación correspondientes en cada caso.

Medias del número de partículas por intervalo

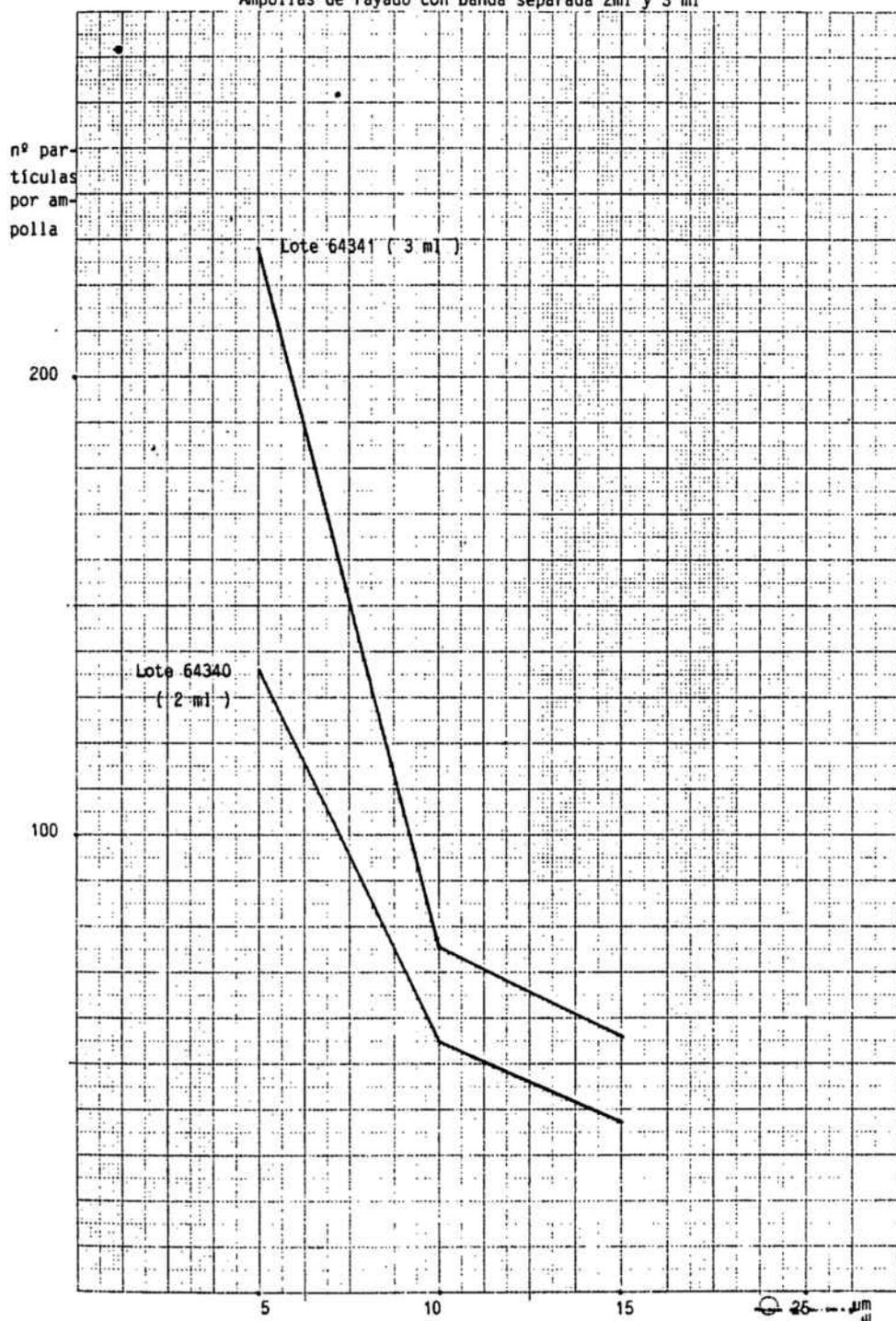
Vol. Amp.	intervalo a		intervalo b	
	$\geq 5 < 10$	$\geq 10 < 15$	≥ 15	
2 ml	81	18	37	
3 ml	152	20	56	
% Descenso				
	intervalo a		intervalo b	
2 ml	77.78%		51.35%	
3 ml	86.84%		64.28%	
\bar{X}	82.31%		57.82%	
S_{n-1}	6.41		9.14	
C.V.	7.79		10.62	

-Cuadro 15-

Se observa como el mayor número de partículas aparecen concentradas en el intervalo de tamaño $\geq 5 \mu\text{m}$ y $< 10 \mu\text{m}$, al igual que sucedía con los lotes ensayados de ampollas provistas con distintos sistemas de fácil ruptura. A partir de este intervalo ya se produce un descenso del $82\% \pm 6\%$ como media en cuanto al número de partículas hallado para el

intervalo de tamaños $\geq 10 \mu\text{m}$ y $< 15 \mu\text{m}$. En cambio, contrariamente a lo que se observa en los anteriores apartados experimentales, se produce un aumento con respecto a este intervalo al considerar los tamaños $\geq 15 \mu\text{m}$. Este incremento, cifrado en una media del $58\pm 9\%$, se produce tanto para el lote de ampollas de capacidad correspondiente a 2 ml como para el lote de capacidad correspondiente a 3 ml.

Ampollas de rayado con banda separada 2ml y 3 ml



Representación gráfica de la contaminación por partículas de ampollas con rayado y banda separada.

14.2.2. Ampollas topacio.

Se consideran los valores absolutos medios del número de partículas determinadas por ampolla perteneciente a los dos lotes ensayados con sistema de apertura en banda con raya separada color topacio y de capacidades de 1 y 5 ml.

La discusión se lleva a cabo en varios apartados diferenciados según el tamaño de partícula a tratar.

a) Número de partículas por ampolla $\geq 5 \mu\text{m}$. Comparando los valores absolutos en relación con el tipo de ampolla se observa un aumento del número de partículas por ampolla a medida que aumenta el volumen de la misma. Así, existe una gran diferencia entre las ampollas de 1 ml y 5 ml, con un incremento del 62.89% al aumentar el volumen del envase.

La causa de esta progresión se encuentra en la diferencia del diámetro del estrangulamiento principalmente. Se pasa de un diámetro de $6.8 \mu\text{m}$ para las ampollas de 2 ml a un diámetro de $7.4 \mu\text{m}$ para las de 5 ml, coincidiendo el diámetro mayor con las ampollas más productivas en contaminación por partículas. Además existe un incremento del grosor de la pared del recipiente que colabora al incremento de la superficie de rotura y por consiguiente a la mayor producción de partículas.

Los coeficientes de variación (C.V.) correspondientes a las desviaciones estándar calculadas son del 14.71% y del 9.92%, valores que pueden considerarse como aceptables dada la gran dispersión que se produce en los ensayos experimentales de recuento de partículas.

Comparando los valores medios absolutos obtenidos en las ampollas de color topacio con los obtenidos en las ampollas de color blanco, parece que se evidencia un aumento del número de partículas por ampolla producida en el proceso de apertura de las primeras con respecto a las segundas. En efecto, las ampollas de color topacio correspondientes a un volumen de 1 ml presentan una media de partículas $\geq 5 \mu\text{m}$ desprendidas igual a 684, mucho mayor que la aparecida con las ampollas de 2 y 3 ml de color blanco en donde se calculan unas medias de 136 y 228 partículas por ampolla respectivamente. De igual manera, las ampollas de color topacio correspondientes a un volumen de 5 ml es la que presenta el valor medio más alto de la serie (1114 partículas/ampolla). Haciendo el análisis comparativo de t de Student entre los lotes de ampollas de 1 ml, vidrio color topacio y 2 ml, vidrio blanco, aparece confirmada la clara diferencia de medias, no imputable a error experimental o al azar, por lo que puede afirmarse que el color influye significativamente en la producción cuantitativa de partículas de vidrio de tamaño $\geq 5 \mu\text{m}$ al efectuar la apertura de las ampollas provistas de banda e incisión

separada; con las ampollas de color topacio se obtiene un aumento del número de partículas producido de tamaño $\geq 5 \mu\text{m}$.

Test de la t de Student para partículas $\geq 5 \mu\text{m}$

$\geq 5 \mu\text{m}$	1 ml (topacio)	2 ml (blanco)
	760	136
	590	168
	820	104
	610	
	640	
	$\bar{X}_A=684$	$\bar{X}_B=136$
	$\Sigma (X_A - \bar{X}_A)^2=40520$	$\Sigma (X_B - \bar{X}_B)^2=2048$

$$s^2 = (40520 + 2048) / (5 + 5 - 2) = 7094.67$$

$$s = 84.23$$

$$t = (684 - 136) / (84.23 \sqrt{1/5 + 1/3}) = 8.91$$

El valor de 8.91 es muy elevado, saliéndose de cualquier valor tabulado para t de Student, por lo que puede afirmarse que las diferencias existentes entre las dos muestras analizadas son claramente significativas.

-Cuadro 16-

b) Número de partículas por ampolla $\geq 10 \mu\text{m}$. Al comparar los valores absolutos en relación al tamaño de la ampolla se observa un aumento del número de partículas por ampolla a medida que aumenta el volumen de la misma. Así existe una diferencia del 38.66% al pasar de 1 a 5 ml en las ampollas topacio de estos lotes. La razón ya mencionada anteriormente también puede aplicarse en este caso.

Los coeficientes de variación (C.V.) pasan de 19.80% en las ampollas de 1 ml al 15.89% en las de 5 ml, valores límites que optativamente podrían llevar a efectuar mayor número de determinaciones.

Comparando los valores absolutos medios en las ampollas de color topacio con los obtenidos en las ampollas de color blanco, parece que se produce un aumento del número de partículas por ampolla producidas en el proceso de apertura de las primeras con respecto de las segundas. Las ampollas de color topacio correspondientes al volumen de 1 ml presentan una media de partículas $\geq 10 \mu\text{m}$ igual a 238, mucho mayor que las que presentan las ampollas de 2 y 3 ml de color blanco, cuyas medias son del 55 y 76 respectivamente. En cuanto a las ampollas de color topacio de 5 ml, presentan un valor medio de 330 partículas producidas por ampolla, valor bastante mayor que las anteriores. Haciendo el test de la t de Student entre los lotes de 1 ml (vidrio topacio) y 2 ml (vidrio blanco), aparece confirmada la diferencia de las

medias, por lo que puede afirmarse que el color influye significativamente en la producción cuantitativa de partículas de vidrio, no siendo debido el aumento sólo al azar.

Test de la t de Student para partículas $\geq 10 \mu\text{m}$

$\geq 10 \mu\text{m}$	1 ml (topacio)	2 ml (blanco)
	220	56
	200	76
	230	34
	220	
	320	
	$\bar{X}_A=238$	$\bar{X}_B=55$

$$\Sigma (X_A - \bar{X}_A)^2 = 8880$$

$$\Sigma (X_B - \bar{X}_B)^2 = 883$$

$$s^2 = (8880 + 883) / (5 + 3 - 2) = 1627.17$$

$$s = 40.34$$

$$t = (238 - 55) / 40.34 \sqrt{1/5 + 1/3} = 6.21$$

El valor de 6.21 es muy elevado, saliéndose de cualquier valor tabulado para la t de Student, por lo que puede afirmarse que las diferencias existentes entre las dos muestras analizadas son claramente significativas.

c) Número de partículas por ampolla $\geq 15 \mu\text{m}$. Comparando los valores absolutos en relación al tamaño de la ampolla se observa una disminución del número de partículas por ampolla a medida que aumenta el volumen de la misma. Así entre las ampollas de 1 ml y 5 ml existe una disminución del 35.85%. En este caso se aprecia una contradicción en la tendencia general observada. En efecto, se obtiene menor número de partículas con la ampolla de mayor volumen en relación al tamaño $\geq 15 \mu\text{m}$ y un mayor número de partículas en las ampollas de menor volumen.

Test de la t de Student para partículas $\geq 15 \mu\text{m}$

$\geq 15 \mu\text{m}$	1 ml (topacio)	5 ml (topacio)
	250	120
	170	180
	230	100
	200	80
	210	200
	$\bar{X}_A=212$	$\bar{X}_B=136$

$$\Sigma (X_A - \bar{X}_A)^2 = 3680 \quad \Sigma (X_B - \bar{X}_B)^2 = 10720$$

$$s^2 = (3680 + 10720) / (5 + 5 - 2) = 1800$$

$$s = 42.43$$

$$t = 212 - 136 / 42.43 (1/5 + 1/5)^{1/2} = 2.83$$

El valor obtenido para la t de Student es de 2.30, significativo al nivel del 5% para 8 grados de libertad. Como $2.83 > 2.30$ pero menor que el valor dado de 2.89 para un nivel de significación del 1%, no puede afirmarse que sean heterogéneos, tendrían que hacerse más determinaciones.

-Cuadro 18-

Las desviaciones estándar nos darán idea de si el número de determinaciones ha sido suficiente. Estas son de

14.31% y del 38.07%, por consiguiente se recomienda hacer mayor número de determinaciones.

Comparando los valores medios absolutos obtenidos en las ampollas de color topacio con los obtenidos en las ampollas color blanco, parece que se produce un incremento del número de partículas por ampolla en la fase de apertura de las primeras respecto de las segundas. Las ampollas de color topacio de 1 ml presentan una media de partículas $\geq 15 \mu\text{m}$ de 212, mucho mayor que las que aparecen en las ampollas de color blanco de 2 y 3 ml en donde se calculan unas medias de 37 y 56 partículas/ampolla respectivamente. Igualmente, las ampollas de color topacio de 5 ml son las que presentan mayor número de partículas con un total de 136. Haciendo el análisis comparativo de la t de Student entre los lotes de ampollas de 1 ml topacio y 2 ml blanco, aparece confirmada la diferencia de medias, no siendo causa únicamente del azar, por lo que puede afirmarse que el color influye significativamente en la producción cuantitativa de partículas de vidrio de tamaño $\geq 15 \mu\text{m}$.

Test de la t de Student para partículas $\geq 15 \mu\text{m}$

$\geq 15 \mu\text{m}$	1 ml (Topacio)	2 ml (Blanco)
	250	56
	170	40
	230	16
	200	
	210	
	$\bar{X}_A=212$	$\bar{X}_B=37$

$$\Sigma (X_A - \bar{X}_A)^2 = 3680 \quad \Sigma (X_B - \bar{X}_B)^2 = 811$$

$$s^2 = (3680 + 811) / (5 + 3 - 2) = 748.50$$

$$s = 27.36$$

$$t = (212 - 37) / 27.36 (1/5 + 1/3)^{1/2} = 8.76$$

El valor de 8.76 se sale de cualquier valor tabulado de las tablas de t de Student al ser muy elevado, con lo cual puede afirmarse que existe diferencia claramente significativa entre las dos muestras consideradas.

-Cuadro 19-

d) Número de partículas por ampolla $\geq 25 \mu\text{m}$. Comparando los resultados en valor absoluto en relación con el tipo de ampolla se observa una disminución del número de partículas al aumentar el volumen de la misma. Existe una disminución del 78.95% respecto a las de 1 ml en las ampollas de 5 ml.

Test de la t de Student para partículas $\geq 25 \mu\text{m}$

$\geq 25 \mu\text{m}$	1 ml (Topacio)	5 ml (blanco)
	30	20
	20	0
	10	10
	80	10
	50	0
	$\bar{X}_A=38$	$\bar{X}_B=8$

$$\sum (X_A - \bar{X}_A)^2 = 3080$$

$$\sum (X_B - \bar{X}_B)^2 = 280$$

$$s^2 = (3080 + 280) / (5 + 5 - 2) = 420$$

$$s = 20.49$$

$$t = (38 - 8) / 20.49 (1/5 + 1/5)^{1/2} = 2.31$$

El valor obtenido para la t es de 2.30, significativo al 5% y 8 grados de libertad. Como $2.31 > 2.30$, puede afirmarse que no hay diferencias entre ambos lotes.

Las desviaciones estándar son del orden del 72.05% en las ampollas de 1 ml y del orden de 104.75% en el caso de las ampollas de 5 ml, siendo aconsejable aumentar el número de determinaciones.

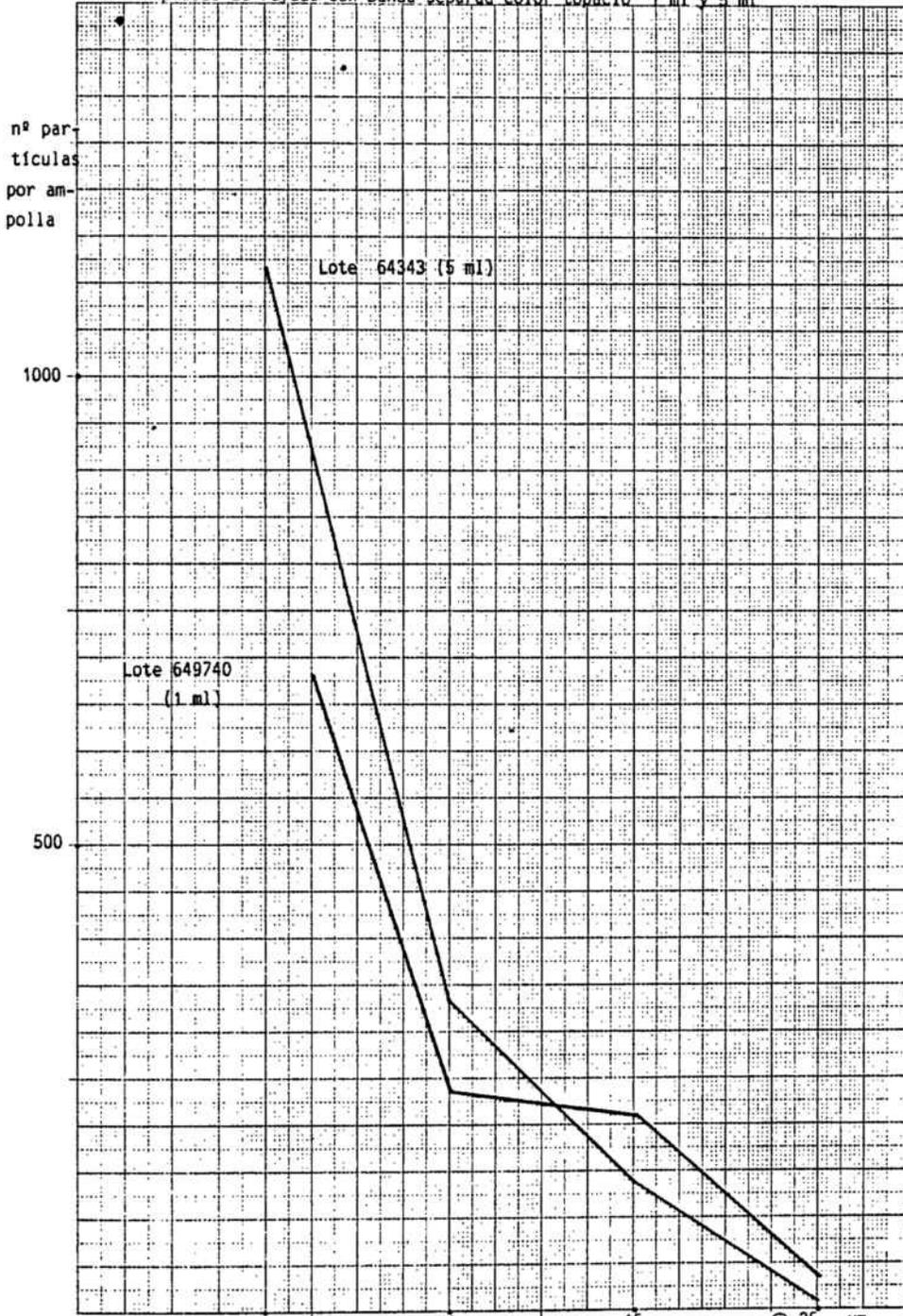
e) Estudio comparativo de los cuatro tamaños de partícula. Se indica en el siguiente cuadro los valores correspondientes al número de partículas por ampolla halladas para cada uno de los intervalos que se consideran y por lote de ampollas estudiado, determinándose las medias, desviaciones típicas menos uno y coeficientes de variación correspondientes en cada caso.

Vol. Amp.	intervalo a	intervalo b	intervalo c
	$\geq 5 < 10$	$\geq 10 < 15$	$\geq 15 < 25$
			$\geq 25 \mu\text{m}$
1 ml	446	26	174
5 ml	912	202	128
	% Descenso		
	intervalo a	intervalo b	intervalo c
1 ml	94.17%	-	78.16
5 ml	77.85%	36.63%	93.75%
\bar{X}	86.01%	36.63%	85.95%
S_{n-1}	11.54	-	11.02
C.V.	13.42	-	12.82

-Cuadro 21-

En general, a medida que aumenta el tamaño de partícula, disminuye la producción cuantitativa de las mismas. Tan solo se observa una excepción al pasar del intervalo b al intervalo c en el lote de ampollas correspondientes a una capacidad de 1 ml. En todos los demás casos, la disminución del número de partículas es un hecho constatable. Así, se obtiene una media de un $86\pm 14\%$ de partículas menos al pasar del intervalo a al b, un 36% menos al pasar de b a c en el único caso que se verifica el descenso y una disminución del $86\pm 13\%$ en el paso del intervalo c al d. Como ya se ha observado con los demás lotes experimentales en el presente trabajo, el mayor número de partículas que se producen al abrir una ampolla de fácil ruptura corresponde a tamaños comprendidos entre las $5\ \mu\text{m}$ y las $10\ \mu\text{m}$ y el menor número de partículas corresponde a tamaños grandes, mayores de $25\ \mu\text{m}$. Esto tiene su importancia, pues las partículas vitreas pequeñas ($> 5\ \mu\text{m} < 10\ \mu\text{m}$) son las precisamente más peligrosas, pues son las que pueden pasar perfectamente a través del diámetro interno de agujas hipodérmicas y ser inyectadas a circulación sistémica con el consiguiente riesgo para el paciente.

Ampollas de rayado con banda separad color topacio 1 ml y 5 ml



Representación gráfica de la contaminación por partículas de ampollas topacio con rayado y banda separada.

15. ESTUDIO DE AMPOLLAS O.P.C.

Se exponen los resultados obtenidos en los lotes correspondientes a las ampollas con sistema de apertura O.P.C. ("One Point Cut") de que fue posible disponer para efectuar los ensayos. Los lotes ensayados corresponden a capacidades de 2, 5, 10 y 15 ml de vidrio blanco neutro. Se han efectuado 5 determinaciones por tamaño de partícula y lote a excepción del lote 86023/26 perteneciente a las ampollas de 5 ml donde existieron continuos problemas de obstrucción del microorificio del contador electrónico de partículas empleado, con lo cual se despreciaron valores que

se apartaban extremadamente de los expuestos escogiéndose los más próximos entre si. Además hay que destacar que en el tamaño de partícula $\geq 25 \mu\text{m}$ fue del todo imposible obtener valores que pudieran ser significativos de dicha contaminación.

15.1 Resultados experimentales.

Lote 86022/2002

AMILCO, S. A.: 2 ml/ampolla

Sistema de apertura O.P.C.

Vidrio blanco neutro

Ampollas ensayadas: 20

Resultados del ensayo

	Diámetro particular			
	5 μm	10 μm	15 μm	25 μm
Número de partículas				
por ampolla	480	250	140	20
	440	270	160	30
	520	290	150	20
	430	290	80	10
	510	270	80	10
Promedio particular	476	274	122	18
Desviación estándar	40.37	16.73	38.99	8.37

Lote 86023/26

AMILCO, S.A.: 5 ml/ampolla

Sistema de apertura O.P.C.

Vidrio blanco neutro.

Ampollas ensayadas: 20

Resultados del ensayo

	Diámetro particular			
	5 μm	10 μm	15 μm	25 μm
Número de partículas				
por ampolla	3280	920	460	
	3220	980	240	
	3500	860	460	
Promedio particular	3333	920	386	
Desviación estándar	147.42	60	127.02	

Lote AM-C9

AMILCO, S.A.: 10 ml/ampolla

Sistema de apertura O.P.C.

Vidrio blanco neutro

Ampollas ensayadas: 20

Resultados del ensayo

Diámetro particular

	5 μm	10 μm	15 μm	25 μm
Número de partículas por ampolla	1450	335	350	50
	1275	775	225	50
	1375	400	250	25
	1450	700	200	0
	1400	525	150	50
Promedio particular	1390	547	235	35
Desviación estándar	72.02	188.7	74.16	22.36

Lote 86115

AMILCO S.A.: 15 ml/ampolla.

Sistema de apertura en O.P.C.

Vidrio blanco neutro.

Ampollas ensayadas: 20.

Resultados del ensayo

	Diámetro			
	5 μm	10 μm	15 μm	25 μm
Número de partículas	4750	406	343	62
por ampolla	3468	406	250	156
	4218	406	156	0
	4781	406	250	62
	4937	437	250	156
Promedio particular	4430	412	249	87
Desviación estándar	602.71	13.87	66.12	67.71

15.2. Discusión.

Se consideran los valores absolutos medios del número de partículas determinadas por ampolla pertenecientes a los cuatro lotes ensayados con sistema de apertura O.P.C., ampollas de color blanco, vidrio neutro y con capacidades de 2, 5, 10, y 15 ml.

La discusión se lleva a cabo en varios apartados diferenciados según el tamaño de partícula a tratar.

a) Número de partículas por ampolla $\geq 5 \mu\text{m}$. Comparando los valores absolutos en relación con el tamaño de la ampolla se observa un aumento de partículas por ampolla a medida que aumenta el volumen de la misma. Esta tendencia general se ve truncada por los resultados obtenidos con las ampollas de 5 ml, en donde se observa una media muy superior (un 140% más) que la encontrada para las ampollas de 10 ml, media que podría considerarse como anormal pues se sitúa muy próxima a la obtenida con las ampollas de 15 ml, además de separarse en gran medida de la tendencia general observada no sólo con estas ampollas O.P.C. sino en las ampollas provistas de banda como sistema de fácil ruptura comentados anteriormente.

Existe pues una gran diferencia en cuanto al número de partículas por ampolla entre los lotes de ampollas de 2 y 5

ml. El porcentaje con el que aumenta la producción de partículas en las de 5 ml relacionándolo con los de dos es del 600.21%. Las ampollas de 10 ml sufren un aumento del 192.0% con relación a las de 2 ml y el incremento que presentan las de 15 ml en relación también con las de 2 ml es del 830.67%.

Si se presta atención a los diámetros del estrangulamiento de los distintos lotes, se observa que existe un aumento progresivo de este al ir aumentando el volumen excepto en las ampollas de 5 y 10 ml que presentan un diámetro similar y por consiguiente la superficie de ruptura de la ampolla, lo cual está estrechamente relacionado con la mayor producción de partículas. Los diámetros correspondientes a los distintos lotes son de 6.2 μm para las ampollas de 2 ml; de 7.2 μm en las de 5 ml, de 7.5 μm en las de 10 ml y de 9.6 μm en las de 15 ml. Todo ello, junto a lo que se viene mencionando en cada discusión, que es el aumento progresivo del grosor de las paredes de la ampolla al aumentar el volumen, son las causas de la progresión creciente en la producción de partículas. La excepción observada en las ampollas de 5 ml, en donde el aumento exagerado, debe imputarse al tipo de ruptura que presentan al intentar abrirlas. Junto con el diámetro de estrangulamiento similar al de las ampollas de 10 ml, producen un tipo de rotura irregular que provoca un aumento de superficie con la aparición de aristas más o menos

pronunciadas y, por tanto, con la producción de un número de partículas mayor que si la rotura hubiera sido regular siguiendo una línea recta alrededor del estrangulamiento, como así sucede con el resto de las ampollas ensayadas con este sistema de fácil ruptura. Este hecho, al poder ser debido a un defecto tecnológico en la fabricación de la ampolla, provoca que la media obtenida de partículas producidas $\geq 5 \mu\text{m}$ se salga de la tendencia general como una mera excepción a la misma.

b) Número de partículas $\geq 10 \mu\text{m}$. Al comparar los valores absolutos del número de partículas por ampolla con relación al volumen de la misma, se observa el mismo fenómeno comentado en el anterior apartado. Existe un aumento del número de partículas por ampolla a medida que aumenta el volumen de los envases, a excepción de las ampollas de 5 ml en donde aparecen unos resultados exageradamente elevados y que, como ya se ha expuesto, deben considerarse como una excepción dentro de la tendencia general apuntada. De esta forma, entre las ampollas de 5 ml y de 2 ml existe un incremento, respecto a estas últimas del 225.7%.

En cuanto al resto de ampollas, aparecen también unos resultados aparentemente contradictorios, pues el incremento que se produce entre las ampollas de 2 ml y las de 10 ml, respecto de las primeras, es del 99.6% y entre las de 2 ml y

las de 15 ml es del 50.3%. En este caso, la tendencia general se ve igualmente truncada, al obtenerse más partículas con las ampollas de 10 ml que con las de 15 ml. Se está, por tanto, ante unos resultados que podrían clasificarse como "atípicos", si bien, como en todos los lotes ensayados, el menor número de partículas se obtiene con las ampollas de menor volumen. Para poder llegar a conclusiones claras, deberían efectuarse mayor número de ensayos con los lotes de ampollas correspondientes a capacidades de 10 ml y 15 ml, lo que viene corroborado al presentar unos coeficientes de variación del 34.5% y del 26.95% respectivamente, indicadores de una muy alta dispersión y una necesidad de aumentar el número de determinaciones por lote. Los coeficientes de variación (C.V.) de los otros dos lotes ensayados correspondientes a capacidades de 2 ml y 5 ml, son, respectivamente, del 5.97% y del 6.52%, que pueden considerarse satisfactorios y son indicadores de que con cinco determinaciones se llega a resultados suficientemente fiables.

De todas formas, dados los resultados obtenidos, puede deducirse que el número de partículas $\geq 10 \mu\text{m}$ por ampolla tiende a ser similar con capacidades altas, como son las de 10 ml y 15 ml.

c) **Número de partículas $\geq 15 \mu\text{m}$.** Comparando los valores absolutos del número de partículas por ampolla con relación al volumen de la misma, se observa un aumento progresivo del número de partículas por recipiente al aumentar su capacidad hasta llegar a los lotes perteneciente a 10 y 15 ml en donde se observan resultados muy parecidos en cuanto a la producción de partículas en este tamaño. En cambio el lote de ampollas de 5 ml, sufre un aumento exagerado en la producción de partículas. Así, la diferencia en porcentaje entre las ampollas de 2 y 10 ml es del 92.62% y entre las de 2 y 15 ml del 104.1%, siendo en el caso de las ampollas de 2 y 5 ml del 654.1%. Por tanto, se sigue con la misma situación comentada en los anteriores apartados, cuyas posibles causas ya se ha expuesto. Igualmente, debe deducirse que la producción de partículas observadas en los volúmenes de ampollas grandes (10 y 15 ml) son similares.

Los coeficientes de variación son del orden de 31.96% en las ampollas de 2 ml, del 6.52% en las de 5 ml, del 31.56% en las de 10 ml y finalmente del 26.55% en las de 15 ml. Por consiguiente, sería aconsejable aumentar el número de determinaciones excepto en las ampollas de 5 ml.

d) **Número de partículas por ampolla $\geq 25 \mu\text{m}$.** Comparando los valores absolutos del número de partículas por ampolla con relación al volumen de la misma, se observa un aumento progresivo del número de partículas producidas en la

apertura al aumentar la capacidad de la ampolla excepto en el caso de 5 ml donde no se obtienen valores debido a problemas continuos de obturación del contador de partículas. El porcentaje aumenta en un 94.4% al pasar de 2 a 10 ml y en un 383.3% al pasar de 2 a 15 ml, siendo de un 148.57% entre las ampollas de 10 y 15 ml. En este caso se vuelve a producir el hecho de que a mayor volumen de ampolla, mayor número de partículas $\geq 25 \mu\text{m}$ se producen, lo que puede explicarse relacionando los datos obtenidos con el diámetro del estrangulamiento y el grosor de las paredes de los tubos con el que se fabricaron las ampollas que aumentan al aumentar la capacidad. Pero también hay que destacar la irregularidad de la superficie de apertura que presenta el lote perteneciente a ampollas de 5 ml, de los cuales no se obtuvieron recuentos por problemas de obturación.

Los coeficientes de variación son demasiado elevados para no aconsejar el aumentar el número de determinaciones en cada ensayo. Para 2 ml es del 46.5%, para las de 10 ml del 63.88% y para las de 15 ml del 77.82%.

e) Estudio comparativo de los cuatro tamaños de partículas considerados. En el siguiente cuadro se reseñan las medias del número de partículas obtenido para cada una de las capacidades consideradas de ampollas, calculando el número que corresponde a cada uno de los intervalos que se consideran.

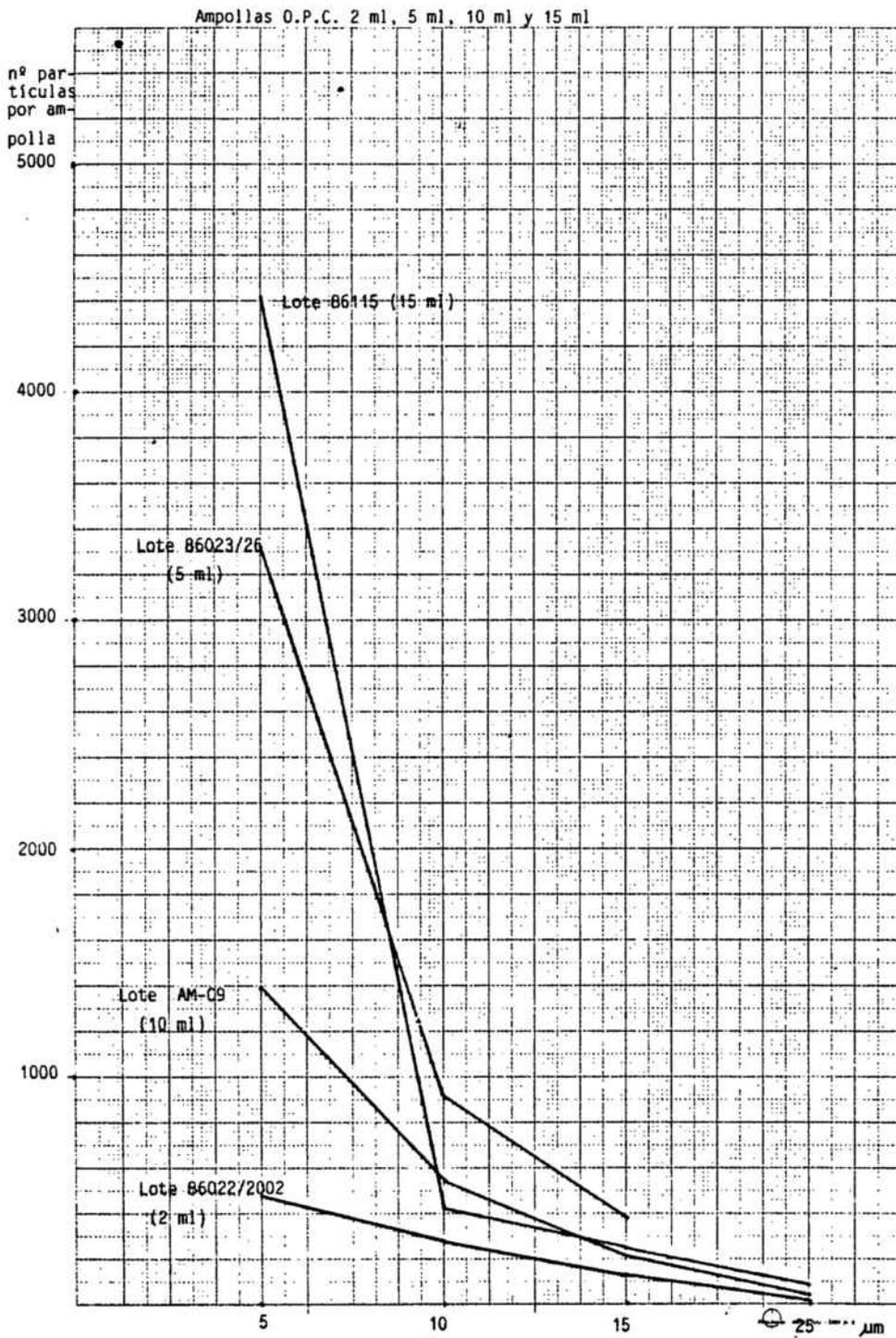
Vol. Amp.	intervalo a	intervalo b	intervalo c	
	$\geq 5 < 10$	$\geq 10 < 15$	$\geq 15 < 25$	$\geq 25 \mu\text{m}$
2 ml	202	152	104	18
5 ml	2413	634	386	-
10 ml	843	312	200	35
15 ml	4018	163	162	87

	% Descenso		
	intervalo a	intervalo b	intervalo c
2 ml	24.75%	31.58%	82.69%
5 ml	73.73%	39.12%	-
10 ml	62.99%	35.90%	85.5%
15 ml	95.94%	-	46.30%
\bar{X}	64.35%	35.53%	70.50%
S_{n-1}	29.75	3.78	20.95
C.V.	46.23	10.63	29.71

-Cuadro 22-

Al comparar las medias obtenidas para los cuatro tamaños de partícula considerados, se observa como el número de partículas disminuye a medida que su tamaño aumenta, excepto en los tamaños de 10 y 15 μm para las ampollas de 15

ml. En todos los demás casos, se observa en todos los lotes como el mayor número de partículas pertenece al intervalo de tamaños que va de $\geq 5 \mu\text{m}$ a $< 10 \mu\text{m}$. Los que tienen tamaños comprendidos entre $\geq 10 \mu\text{m}$ $< 15 \mu\text{m}$ experimentan un descenso medio del $64\pm 30\%$, con un margen de probabilidad muy elevado debido fundamentalmente al resultado obtenido con el lote de 2 ml. En cambio, el descenso observado al pasar a tamaños $\geq 15 \mu\text{m}$ $< 25 \mu\text{m}$ es más homogéneo en todos los lotes situándose en un porcentaje del $35\pm 4\%$. Con los tamaños más altos sucede igual que con el intervalo b, al producirse un porcentaje de descenso medio del $70\pm 21\%$, debido al resultado hallado en el lote de 15 ml. En resumen, se constata un descenso cuantitativo general dentro de cada lote al aumentar el intervalo de tamaño de partícula considerado.



Representación gráfica de la contaminación por partículas de ampollas O.P.C.

16. ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS
DIFERENTES SISTEMAS DE FÁCIL
RUPTURA.

En el cuadro 23 se muestran los diferentes valores medios absolutos correspondientes a todos los lotes ensayados con el fin de comparar los resultados atendiendo al sistema de fácil ruptura. Se observa que el sistema de fácil ruptura denominado "banda" es el que aporta un mayor número de partículas de todos los tamaños, tanto en ampollas de color blanco como en ampollas de color topacio, viéndose

sólo superado por las ampollas O.P.C. en la capacidad de 5 ml.

El sistema de apertura que sigue al de banda, en cuanto a la producción de partículas se refiere, es el O.P.C. Por ejemplo, la producción de partículas en el lote correspondiente a 10 ml del sistema O.P.C. es mucho más bajo que el que tienen las ampollas de igual capacidad con sistema de apertura en banda. Incluso ampollas de 2 ml O.P.C. producen menor número de partículas que las de 1 ml en banda, lo cual corrobora el hecho de la reducción del número de partículas durante la fase de apertura de la ampolla de este sistema con respecto a las de banda.

El sistema de apertura denominado "rayado con banda separada", parece dar lugar a valores cuantitativos de desprendimiento de partículas ligeramente menores a los obtenidos con las ampollas O.P.C. y para todos los tamaños de partícula considerados. Estos valores aumentan considerablemente al tener en cuenta las ampollas de rayado con banda separada de color topacio, aumento que sitúa a estas ampollas al mismo nivel que las ampollas O.P.C. si bien aún no alcanzan los valores observados con ampollas provistas sólo de banda.

1 ml 2 ml 3 ml 5 ml 10 ml 15 ml

R.B.S. blanco	≥ 5μm	-	136	228	-	-	-
	≥ 10μm		55	76	-	-	-
	≥ 15μm	-	37	56	-	-	-
	≥ 25μm	-	-	-	-	-	-
topacio	≥ 5μm	684	-	-	1114	-	-
	≥ 10μm	238	-	-	330	-	-
	≥ 15μm	212	-	-	136	-	-
	≥ 25μm	38	-	-	8	-	-
O.P.C. blanco	≥ 5μm	-	476	-	3333	1390	4430
	≥ 10μm	-	274	-	920	547	412
	≥ 15μm	-	122	-	386	235	249
	≥ 25μm	-	18	-	-	35	87
Banda blanco	≥ 5μm	674	-	1150	1472	6070	-
	≥ 10μm	143	-	316	284	965	-
	≥ 15μm	60	-	104	160	415	-
	≥ 25μm	18	-	14	32	55	-
topacio	≥ 5μm	-	1160	-	2008	-	-
	≥ 10μm	-	114	-	464	-	-
	≥ 15μm	-	50	-	404	-	-
	≥ 25μm	-	6	-	40	-	-

-Cuadro 23-

17. JUSTIFICACION ESTADISTICA.

Para confirmar las deducciones de las discusiones anteriores se ha procedido a efectuar un análisis de la variancia. Para efectuar el análisis estadístico de los resultados, se ha efectuado un "pool" global de los datos experimentales para considerar la influencia del volumen de la ampolla, del sistema de apertura y del tipo de vidrio.

Habida cuenta de la falta de información existente, las conclusiones que se obtienen tienen una validez de carácter general, con lo cual únicamente pueden indicarse tendencias

generales en relación con la influencia de las variables indicadas.

Por su importancia en relación con posibles efectos patológicos, únicamente se han considerado las partículas de tamaño igual o mayor a las 5 μm .

Los datos globalmente considerados se han tratado con ayuda de un ordenador HD-85 y se ha efectuado un análisis de la variancia en el cual se ha valorado la influencia del volumen de la ampolla (5 grados de libertad), del sistema de apertura (2 grados de libertad) y del tipo de vidrio (1 grado de libertad) en relación con un efecto residual de 5 grados de libertad. En este primer análisis de la variancia se han obtenido los siguientes resultados:

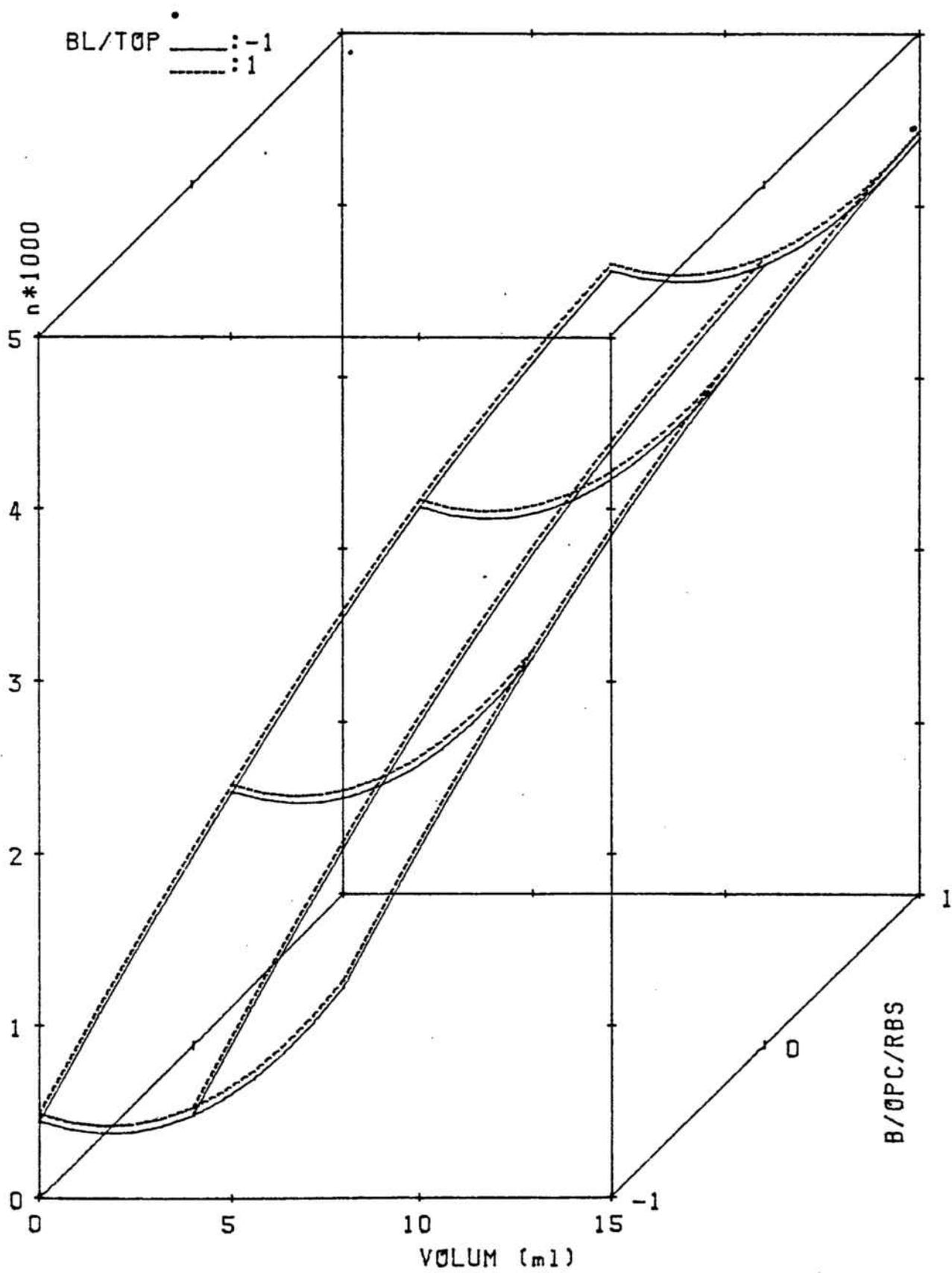
Origen de la variancia	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F	Significación
Volumen	23,87	5	4.77	3.59	10%
Sist. apert.	7.72	2	3.86	2.90	N.S.
Color	0.33	1	0.33	-	
Residual	6.64	5	1.33		
Total	38.56	13			

Aparece una ligera significación en relación con el volumen de la ampolla. El color no influye en la producción de partículas, si bien esta afirmación de carácter general enmascara, por el propio tratamiento global efectuado, la clara influencia de este parámetro que se ha observado en las ampollas. Al ser la relación que existe entre el número de partículas y el volumen de la ampolla, se ha intentado ajustar una función de primer grado que relacione dicho volumen con el número de partículas, con lo cual el término volumen únicamente consumirá un grado de libertad quedando así el efecto residual aumentado con cuatro grados de libertad, de modo que se aumentará la precisión del test de F. Se ha ignorado también el efecto del color y así se ha aumentado con un grado adicional de libertad el efecto residual. El ajuste de las rectas se ha efectuado por el método de los mínimos cuadrados y ha resultado el siguiente análisis de la variancia.

Origen de la variancia	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F	Significación
Volumen	17.44	1	17.44	14.06	1%
Sist. apert.	8.75	2	4.38	3.53	10%
Residual	12.41	10	1.24		
Total	38.56	13			

Así resulta claramente significativo el efecto del volumen sobre el número de partículas, y se insinúa la influencia del sistema de apertura sobre el mismo. El nivel de significación del 10% es una indicación de que es necesario aumentar el tamaño de muestra para llegar a conclusiones válidas.

La influencia del volumen y del sistema de apertura se aprecian claramente en el gráfico de tendencias que se adjuntan. Cuanto mayor es el volumen, mayor número de partículas. El sistema de apertura en banda se sitúa por encima de los otros dos en relación con el desprendimiento de partículas.



MILERS DE PARTICULES DE 5 micr.

CONCLUSIONES

1a.- El sistema de fácil ruptura aplicado a las ampollas influye en el número de partículas de vidrio que se desprenden al efectuar la apertura de las mismas y que se introducen en el interior de la ampolla.

2a.- El sistema de fácil ruptura denominado "banda" es el que produce, de los tres estudiados, el mayor número de partículas de todos los tamaños, con una gran diferencia con respecto a los sistemas denominados "rayado con banda separada" y "O.P.C.". De estos dos últimos, el sistema de "rayado con banda separada" parece aportar menor número de partículas que el sistema O.P.C..

3a.- El volumen de la ampolla se encuentra, en general, en relación directa con el número de partículas vítreas producidas, independientemente del sistema de fácil ruptura. A mayor volumen, mayor número de partículas vítreas para todos los tamaños considerados de las mismas.

4a.- El color del vidrio constituyente de la ampolla no parece influir en el número total de partículas en la apertura de la ampolla cuando ésta se encuentra provista del sistema de fácil ruptura denominado "banda". Cuando el sistema de fácil ruptura es el de "banda con rayado separado", el color del vidrio de la ampolla sí parece influir de forma directa en el número de partículas de vidrio producidas, de manera que las ampollas topacio desprenden mayor número de partículas que las ampollas blancas.

5a.- Para todos los volúmenes, sistemas de fácil ruptura y color del vidrio de la ampolla, se obtienen el mayor número de partículas en el intervalo de tamaños comprendido entre 5 y 10 μm . El menor número de partículas se obtiene para tamaños superiores a 25 μm .

BIBLIOGRAFIA

- (1) Garofalo F.: "La Storia della Terapia Parenterale", Il Giardino di Esculapio. Milano, 1957, págs.- 36-39.
- (2) Folch Jou G., Suñé Arbussà J.Mª. y Valverde López J.L.: "Historia General de la Farmacia. El medicamento a través del tiempo", vol. 2, Sol. Madrid, 1986, págs. 583-586.
- (3) Ristori G. : "La Storia della Terapia Parenterale", Il Giardino di Esculapio. Milano, 1957, págs. 15-32.
- (4) Loc. cit. (2) págs 529-539.
- (5) Helman J.: "Farmacotecnia Teórica y Práctica", vol. 5, Compañía Editorial Continental. Mexico, 1980, pág. 1545.

- (6) Därr A.: "Tecnología Farmacéutica", 4ª ed., Acribia. Zaragoza, 1981, pág. 331.
- (7) Pharmacopée Européene, 2ª ed., Maisonneuve. France, 1980, 6.2.1.
- (8) Farmacopea Oficial Española, Novena Edición, vol 1, San Miguel. Madrid, 1954, pág.595.
- (9) Pharmacopée Française, 10ª ed., vol 1, Maisonneuve, Paris, 1982, "Récipients de verre pour préparations injectables", Janvier 1983.
- (10) Farmacopee Ufficiale della Republica Italiana, Nona ed., vol 1, Istituto Poligrafico e Zecca Dello Stato. Libreria dello Stato. Roma, 1985. pág. 435.
- (11) Loc. cit. (5) págs. 1877-84.
- (12) Loc. cit. (5) págs. 1535-1536.
- (13) Nogueira Prista J. y Correia Alves A.: "Tecnologia Farmacéutica e Farmacia Galénica", vol. 2., Fundação Calouste Gulbenkian. Lisboa, 1973, págs. 2089-2092.
- (14) Suñé Negre J.Mª: "Aportaciones a la tecnología del vidrio para inyectables: dimensiones y fuerza de ruptura de la ampollas". (Tesina de Grado) Barcelona 1984, págs. 13-14.

- (15) Casadio S.: "Tecnología Farmacéutica", 2ª ed., vol. 2, Cisalpino-Golliardica. Milano, 1972, págs. 1223-1224.
- (16) Donada F.: "Tecnología de los medicamentos inyectables" en Del Pozo A. y Gastón de Iriarte E.: "Enciclopedia Farmacéutica", vol. 2, Científico Médica. Barcelona, 1963, pág. 383.
- (17) Voigt R. y Bornschein M.: "Tratado de Tecnología Farmacéutica". Editorial Acribia. Zaragoza, 1982, pág. 422.
- (18) Deutsches Institut für Normung (Normas DIN): 58377. Parte 1. Mayo, 1977.
- (19) Proyecto de Normas UNE (Una Norma Española): IRN/CT 43/GT4. Diciembre, 1983.
- (20) Azria M.: "Les contaminants particulaires et les médicaments": *Sci. Techn. Pharm.*, 6, 271-278 (1973).
- (21) Ponsati J. Mª.: "Origen de las partículas: Seminario. El problema de las partículas en los inyectables monofásicos." Madrid, 1983, págs. 69-70.
- (22) Loc. cit. (5) pág. 1875.

- (23) Levison R.S., Loyd V. Allen, Jr., Stanaszek W. F. y Mills Santley.: "Detection of particles in intravenous fluids using scanning electron microscopy". *Am. Journal of Hosp. Pharm.*, 32, pág. 1137-1141 (1975).
- (24) Taylor S.A. y Spence J.: "Particles in small volume injections". *J. Pharm. Pharmacol.* , 35, 769-773 (1983).
- (25) Loc. cit. (21) pág. 75.
- (26) Furgang F. A.: "Glass Particles in Ampuls". *Anesthesiology*, 41, 525 (1974).
- (27) "Contaminación por partículas en inyectables de pequeño volumen. Puntos básicos para una mesa de trabajo". AEFI y el Centro Nacional de Farmacobiología. Madrid, 1980, pág. 3.
- (28) Loc cit. (21) pág. 86.
- (29) Groves M. J.: "Parenteral Products". William Heinemann. Medical Books Ltd. London, 1973, pág. 168.
- (30) Ernerot L. y Dahlinder L. E.: "The Contamination of ampoules in connection with opening". *Acta Pharm. Suecica*, 6, 401-406 (1969).
- (31) Turco S. y King R. E.: "Sterile Dosage Forms", 2ª ed., Lea & Febrieger. Philadelphia, 1979, págs. 299-300.

- (32) Loc. cit. (31) pág.409
- (33) Montàri L., Pavanetto F., Conti B. y Ponci R.: "Recherche sur le degré de contamination particulaire des produits injectables de petit volume à usage intraveineux". Conférence prononcée à la Deuxième Conférence Internationale sur les Pharmacopées et le Contrôle de la qualité des médicaments. Rome, 1985, págs. 456-458.
- (34) Sandell E. y Ernerot L.: "Membrane filtration during administration for elimination of glass particles from ampoules". *Acta Pharm. Suecica*, 5, 111-113. (1968).
- (35) Lines R. W.: "An insertable orifice tube for in situ contamination counts of solutions in opened ampoules and vials using the Coulter Counter". *J. Pharm. Pharmac.*, 19, 701-702 (1967).
- (36) Ho N. F.: "Particulate Matter in Parenteral Solutions. Part 2". *Drug Intelligence*, 1, 7 (1967).
- (37) Sandell E.: "Forekomsten av glaspartiklar i ampuller ett svarlost problem". *Farm. Revy*, 57, 743 (1958).
- (38) UNE: 53-373-86, Marzo, 1986, pág. 5.
- (39) UNE: 53-373-86, Marzo, 1986, pág. 6, tabla 1.

- (40) Suñé Negre J. M^a.: "Aportación al estudio de las ampollas de fácil ruptura de uso farmacéutico: Ensayo". (Tesis Doctoral). Barcelona, 1987, págs.14-22.
- (41) Suñé Negre J. M^a., Cemeli Pons J. y Suñé Arbussà J. M^a.: "Ampollas autorrompibles o de fácil ruptura: Ensayo": *C.I.F.*, 4 (2^a época), 63-72 (1985).
- (42) Suñé Negre J. M^a.: "Ampollas de fácil ruptura de uso farmacéutico: Dispositivos para el ensayo de la fuerza de rotura". *El Farmacéutico*, 2(19), 55-60 (1985).
- (43) Krisken K.: "The production of predetermined breaking points in glass by means of fused-on. Enamels in particles from ampoules with breakable neck". *Drugs Germ.*, 11, 24-26 (1968).
- (44) Kesper F. y Lietz H.: "Untersuchungen zur Reduzierung der sekundären Partikelkontamination beim Öffnen von Ampullen". *Pharm. Ind.* 46, 1167-1171 (1974).
- (45) Schroeder G.: "El control de partículas en productos inyectables". *Filtromundo*, 3, 1-2 (1986).
- (46) United States Pharmacopoeia, XXI Rev. (USP XXI). Easton, 1985, págs. 1257-1258.

- (47) Avis K. E., Lechman L. y Lieberman H. A.: "Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medication", vol. 2, Marcel Dekker Inc..New York, 1984, págs. 392-393.
- (48) Blissitt C. W., Lynn Webb O. y Stanaszeck W. F.: "Clinical Pharmacy Practice", Lea & Febiger. Philadelphia, 1972, págs. 237-243.
- (49) Pla Delfina: "Etiopatología de las partículas: Seminario. El problema de las partículas en los inyectables monofásicos". Madrid, 1983, págs. 34-36.
- (50) Davis N.M., Turco S. y Sively E.: "Particulate matter in I.V. infusion fluids". *Am. J. Hosp. Pharm.*, 27, 822-826 (1970).
- (51) "Envasado de medicamentos en dosis unitarias: II Symposium Internacional". Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales. Colegio Oficial de Farmacéuticos. Alicante, 1983, págs. 49-51.
- (52) Belson J.J.: "Particulate matter standards for small-volume injections". *Am. J. Hosp. Pharm.*, 43, 1527-1528 (1986).
- (53) "British Pharmacopoeia". (B.P.80) vol II. London, 1980, A 120 Appendix XIII.

- (54) "Arzneibuch der Deutschen Demokratischen Republik". Akademisch-Verlag. Berlin 1975.
- (55) Kiyoshi Tsuji y Lewis A. R.: "Evaluation of Acceptance Criteria for Particulate Limits for Small-Volume Parenteral Products". *J. Pharm. Sci.*, 67, 50-55 (1978).
- (56) Loc. cit. (14), pág 93-96.
- (57) Suñé Negre J. M^a, Cemeli Pons J.y Suñé Arbussà J.M^a: "Normalización de dimensiones de ampollas para inyectables". *C.I.F.*, 3 (2^a época) 342-350 (1984).
- (58) Denoel A. y Jaminet F.: "Pharmacie Galenique", vol. 6, Presses Universitaires de Liege, 1974, págs 344-345.