# GuateFarma®

El enlace directo

Guatemala • Año 4 • No. 10 Julio 2012

## Polyplasdone®

## Validación control estadístico de procesos

## Nuevas tendencias en materiales para blíster

DISTRIBUCIÓN GRATUITA

www.visualine.com.gt

# CONTENIDO


**NUEVAS TENDENCIAS EN MATERIALES PARA BLÍSTER** 6
Por: Klöckner Pentaplast
Theroplastica

**IMPORTANCIA DEL ESTABLECIMIENTO DE UNA CULTURA DE CALIDAD PARA LA MEJORA CONTINUA EN EL ÁMBITO FARMACÉUTICO** 8
Por: Dr. Elfego Rolando López García

**POLYPLASDONE®** 12
**Más que solo un superdesintegrante**
Por: Licda. Carolina Barrios
Biogeneris

**VALIDACIÓN CONTROL ESTADÍSTICO DE PROCESOS** 16
Por: Licda. Rina Barrios

**ANTIDEPRESIVOS** 25
Por: Lic. Carlos Enrique Pérez
Corporación Quirsa, S.A.

**RAZONES PARA CONSIDERAR LAS FORMULACIONES SIN CONSERVANTES PARA LOS DISPOSITIVOS MULTIDOSIS** 28
Por: Dr. Degenhard Marx y Matthias Birkhoff
Aptar Pharma
Agencias Maldonado

**HERRAMIENTAS PARA LA AUDITORÍA A PROVEEDORES DE MATERIAL DE ENVASADO** 37
Por: Licda. Rina Barrios

**DETERMINACIÓN DE CLORTETRACICLINA, OXITETRACICLINA Y TETRACICLINA EN MIEL POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN CON DETECCIÓN UV-VIS** 40
Por: Licda. María Gabriela Paniagua
Lic. German Manuel Peralta Calito
Laboratorio de Inocuidad de los alimentos
VISAR/MAGA

**MICOBACTERIAS DE CRECIMIENTO RÁPIDO Y SU ASOCIACIÓN CON DIVERSAS PATOLOGÍAS EN GUATEMALA** 44
Por: Dra. Heidi Elke Logemann

**GUÍA DE ANUNCIANTES** 48

**TELÉFONOS DE INTERÉS** 51



GuateFarma®
El enlace directo

# QUIMICA UNIVERSAL

DE CENTROAMERICA, SOCIEDAD ANONIMA

**IMPORTACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS, EXCIPIENTES Y PRODUCTOS AFINES**

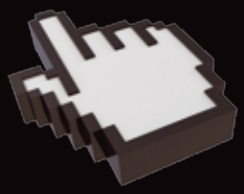
25 Aniversario

**PBX / FAX: (502) 2220-1040**

**Email: ventas@quimicauniversalcasa.com / qudecasa@itelgua.com**

**www.quimicauniversalcasa.com**

www.visualine.com.gt



Visita nuestro sitio

## EQUIPO DE TRABAJO

**Ronald Barrios**
Director general

**Cecilia Mogollón Villar**
Consultora editorial

**Claudia Roche Espada**
Coordinadora de diseño y diagramación

**Equipo de diseño Visualine, S.A.**
Diagramación

**Byron Noé García**
**Rosse Grazzina Rivera**
Apoyo en redacción

**Rony Sosa**
Ejecutivo de ventas

**Balmoris Méndez**
Cobros

**Ana Lucía Benítez**
Asistente Comercial

## COLABORADORES

**Klöckner Pentaplast**
Thermoplastica

**Dr. Élfego Rolando López García**
Químico farmacéutico

**Licda. Carolina Barrios**
Química farmacéutica

**Licda. Rina Barrios**
Química farmacéutica

**Lic. Carlos Enrique Pérez M.**
Químico farmacéutico

**Dr. Degenhard Marx y**
**Matthias Birkhoff**
Aptar Pharma
Agencias Maldonado

**Lic German Manuel Peralta Calito**
Químico

**Licda. María Gabriela Paniagua Cabarrús**
Química

**Dra. Heidi Elke Logemann**
Química Bióloga

**GuateFarma®** se publica cada cuatro meses y es editada por **Visualine, S.A.** Se distribuye de forma gratuita en Guatemala a los ejecutivos de la **Industria Farmacéutica, Veterinaria y Cosmética.**

Todos los derechos son reservados.

Los conceptos que aquí aparecen son responsabilidad exclusiva de sus autores y no reflejan la posición de **Visualine, S.A.**

La reproducción parcial o total del contenido de este número podrá hacerse previa aprobación por escrito de **Visualine, S.A.**

**Teléfonos: (502) 4149-7633 / 4149-7634**
**Correo electrónico: visualine.gt@gmail.com**
**www.visualine.com.gt**

# AGENCIAS MOELLER

## 25 *Años de experiencia*

### en La Industria Farmacéutica

- **Principios activos, excipientes y materiales de empaque**
- **Disponibilidad inmediata en plaza y Zona Franca**
- **Cubriendo el mercado de Centro América**
- **Productos con certificación Europea**
- **Excelente servicio y atención personalizada**

Representante Exclusivo para Latinoamérica de:

Magnesia
LÜNEBURG

## Visitenos en www.agenciasmoeller.com

Nuevas oficinas centrales y Bodegas en Guatemala: Empresarial Gran Plaza, Km. 14.5
Carretera a El Salvador, ofibodega No. 206, Puerta Parada Guatemala C.A.
PBX / FAX: +502-6685-2480 al 83 / E-mail: info@agenciasmoeller.com

Agencias Moeller, S.A. de C.V. (El Salvador):
3a. Calle poniente No. 5224,
Local no. 11, Col. Escalón, San Salvador,
El Salvador, C.A.
Tel. +503-2264-0653

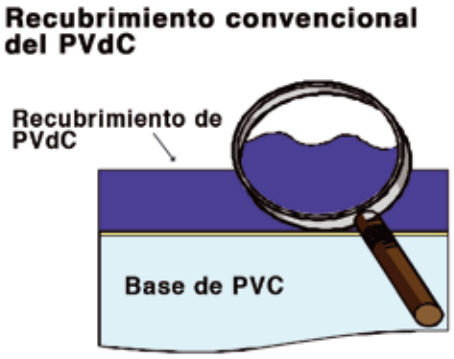
Agencias Moeller de Nicaragua:
San Marcos Carazo -
Del cementerio 1 c. al este,
Nicaragua, C.A.
Tel. +505-2535-2230

# NUEVAS TENDENCIAS EN MATERIALES PARA BLÍSTER

Klöckner Pentaplast

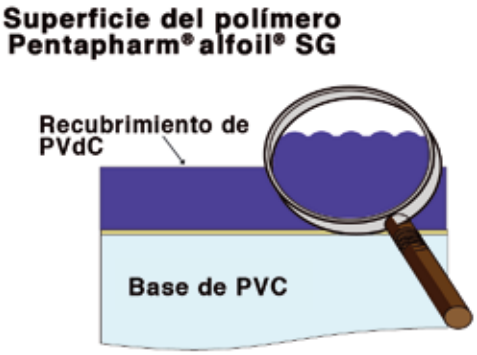
## NUEVA LÍNEA DE PRODUCTOS Pentapharm® alfoil® SG

Luego de años de investigación **Klöckner Pentaplast** ha desarrollado la línea de productos **Pentapharm® alfoil® SG** para optimizar la productividad y la eficiencia en máquina. El **Pentapharm® alfoil® SG** tiene una superficie mejorada que realza las características de deslizamiento aumentando la velocidad de la máquina, a su vez que disminuye el tiempo de preparación de máquina y su desperdicio, comparado a films de PVdC estándar.

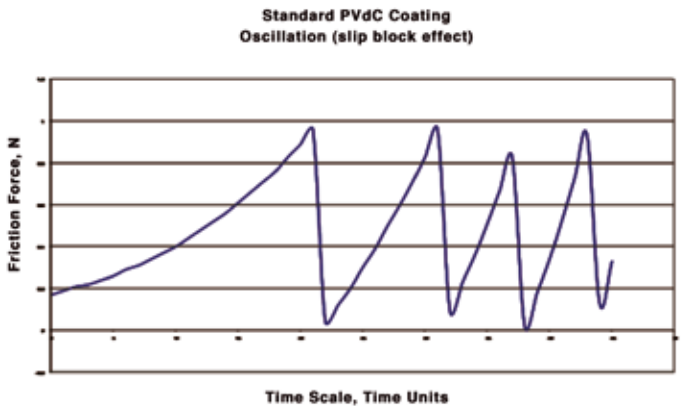


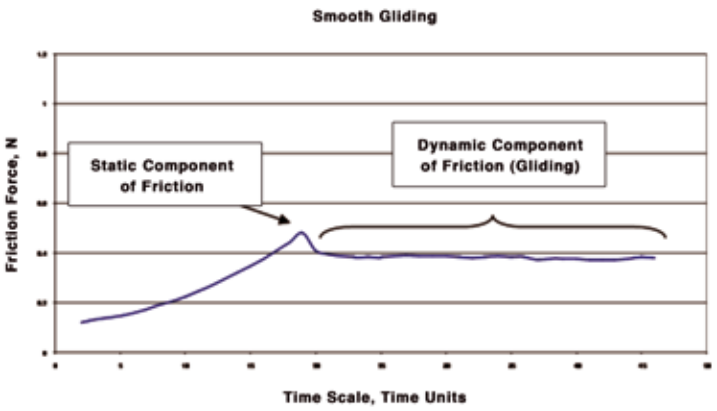

## VENTAJAS IMPORTANTES DE LA NUEVA LÍNEA Pentapharm® alfoil® SG

- Las propiedades de barrera se mantienen iguales.
- Se reduce el coeficiente de fricción para lograr mayor productividad.
- Estático: mejora en un 30-70%
- Dinámico: mejora en un 25-50%
- Las propiedades de termoformado son mejores que las películas de PVdC convencionales.
- Previene adherencia en las placas de pre-calentamiento de las máquinas.
- No se necesitan modificaciones a las placas de pre-calentamiento (ahorros adicionales).
- Se obtiene un flujo más consistente de material durante la operación.
- Se mejoran las propiedades de separación entre el molde y el blíster, como también blíster a blíster, lo que da como resultado mayor velocidad de llenado.
- Sella con materiales de tapa estándar y compatibles con PVC y/o PVdC.
- Mejor apariencia y mejor conformidad de rollo.



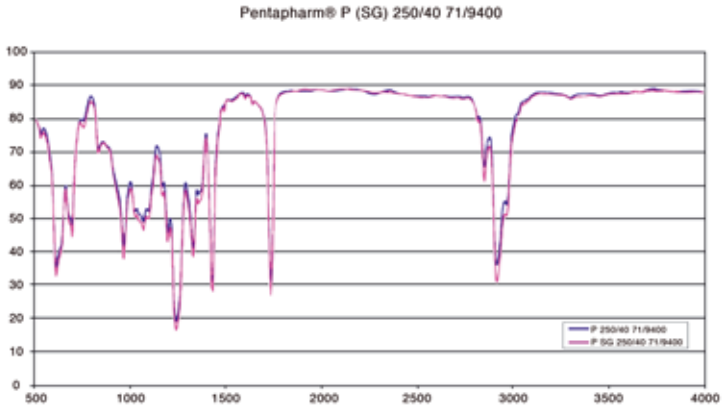

Las siguientes gráficas comparan los coeficientes de deslizamiento del PVdC convencional y el **Pentapahrm® alfoil® SG**.



## ¿CAMBIAN LAS PROPIEDADES DE BARRERA?

Si hacemos un análisis infrarrojo (IR) comparando los films de **Pentapharm® alfoil® SG** y los films convencionales Pentapharm® alfoil® podemos observar en la siguiente gráfica que hay una correlación del 99.98%. Lo que sugiere que ambos materiales son iguales.




Correlación 99.98%

## CERTIFICACIONES

Los *films* **PENTAPHARM alfoil SG** cumplen con todos los requisitos regulatorios relevantes.

- Están listados dentro del DMF 3764 y fabricados con ingredientes aprobados por la FDA.
- Cumplen con la guía europea de metales pesados y sus suplementos (EC – Guidance 94/62/EC, y suplementos 99/42/EC, 99/177/EC and 2004/12/EC).
- Cumplen con la especificación alemana “Bedarfsgegenständeverordnung” emitida el 23.12.1997 y la guía EC 2002/72/EC.
- Cumple con la EU Pharmacopoeia edición 5, revisión 2006, capítulo 3.1.11
  - Los aditivos utilizados cumplen con los requisitos:
  - FDA 21 CFR 176.170
  - FDA 21 CFR 176.200
  - FDA 21 CFR 176.210
  - FDA 21 CFR 177.2800

## EN RESUMEN

El proceso de recubrimiento con PVdC ha sido modificado para reducir el coeficiente de fricción y características de deslizamiento entre:

- film/film, film/metal y film/tableta
- El recubrimiento del PVdC ha sido modificado con un aditivo que:
  - Tiene contenido < 1% del total del recubrimiento.
  - Es < 0.1 % del total de la estructura (como máximo).

Se ha comprobado que con los *films* **Pentapharm® alfoil® SG** se puede obtener un aumento de velocidad de máquina de entre un 20% a un 30% lo que se traduce en grandes beneficios productivos y de ahorro.

# IMPORTANCIA DEL ESTABLECIMIENTO DE UNA CULTURA DE CALIDAD

## PARA LA MEJORA CONTINUA EN EL ÁMBITO FARMACÉUTICO

Dr. Elfego Rolando López García
Director
Departamento de Química Farmacéutica
Universidad del Valle de Guatemala
Vicepresidente
Red Centroamericana de Auditores en Buenas Prácticas de Manufactura
REDCA-BPM
Vicepresidente adjunto
Conferencia Iberoamericana de Facultades de Farmacia - COIFFA

Desde el punto de vista conceptual, la calidad como filosofía debe considerarse como una herramienta estratégica para responder a necesidades y expectativas del cliente, cuando nos referimos a productos y servicios; pero tiene relación y aplica para la mejora permanente del aspecto organizacional, gerencial y desarrollo de una organización o empresa, donde cada colaborador, desde el gerente hasta el funcionario de más bajo nivel jerárquico, deben estar comprometidos con los objetivos de la misma.

Para que la calidad se alcance a plenitud es necesario rescatar y cultivar aspectos éticos y valores morales fundamentales para garantizar la misma; el empresario y los ejecutivos tienen un papel protagónico porque deben estar conscientes de que la competencia leal demanda principios conductuales y actitudinales de primer nivel, iniciando por la educación y competencia de sus trabajadores, para disponer de talento humano calificado que esté dispuesto a optimizar la productividad con capacidad de análisis para asimilar y resolver los problemas que se presenten, así como disponer de juicio crítico para sugerir y adaptarse a los cambios que demanda una economía globalizada cada vez más exigente.

Por esto se requiere de un sistema de gestión de calidad que incluya todas las actividades de la empresa, haciendo especial énfasis en el cliente interno, externo y en la mejora continua. La gerencia moderna debe estar comprometida para responder permanentemente a las exigencias de un entorno siempre más dinámico, turbulento e imprevisible. Con esta finalidad, es prioritaria la adopción de un sistema gerencial con orientación hacia la calidad, que favorezca el logro de objetivos establecidos, la haga más competitiva y que su personal, mediante su trabajo, motivación, compromiso y sentido de pertenencia, alcance también su desarrollo productivo.

El control de la calidad asegura el mejoramiento continuo de la misma y orienta para la toma de decisiones; es fundamental porque permite medir la calidad y que de esta manera, renovar los procesos técnicos y administrativos que se efectúan, lo cual hace que las empresas estén en constante actualización; además, influye en que las organizaciones sean más eficaces, eficientes y competitivas, fortaleza de suma importancia que contribuye sustancialmente al crecimiento y sostenibilidad en el mercado. Para la aplicación del mejoramiento continuo, es necesario que en la organización exista una buena comunicación (comunicación asertiva) entre todos los miembros que la conforman y que se definan las es

# Departamento de Química Farmacéutica

## LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA

Los egresados son formados como seres humanos integrales, mediante principios sólidos, que les permiten valorar la vida de las personas; comprometidos para ser ciudadanos que ponen su talento al servicio de nuestra comunidad y que, mediante la aplicación de sus competencias, pueden desempeñarse productivamente en instituciones y empresas en el ámbito de la investigación, creación, adaptación y aplicación de tecnología acorde a la realidad guatemalteca, en los sistemas productivos que involucran las ciencias farmacéuticas.

## MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS (GESTIÓN y LIDERAZGO ESTRATÉGICO)

Formación de talento humano especializado que posea las competencias liderazgo, pensamiento innovador y valores éticos, para desempeñarse con éxito a nivel gerencial en instituciones y empresas nacionales e internacionales en el ámbito farmacéutico.

La maestría posee el aval académico de la FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID, ESPAÑA; los egresados tienen acceso directo al Doctorado en Farmacia de esta prestigiosa institución universitaria.

## PROGRAMA DE FORMACIÓN DE AUDITORES EN BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA

El egresado obtiene las competencias que lo certifican como AUDITOR EN BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA, ya que su formación se basa en estándares internacionales, que contribuyen a la productividad y competitividad de la Industria Farmacéutica en un mundo globalizado.

**Más información:**
Departamento de Química Farmacéutica
Tels. directos 2368 8330 / 2368 8339
Tels. 2369 0791 al 95 /2364 0336 al 40. Ext. 382
E-mail: erolando@uvg.edu.gt / dqfarma@uvg.edu.gt

Excelencia que trasciende
**www.uvg.edu.gt**

**Sesión informativa: 20 de agosto de 2012 a las 18:00 horas. Salón F-201.**

trategias que aseguren que la organización efectúa el trabajo correctamente para alcanzar sus objetivos, por lo que deben establecerse los indicadores de calidad, que permitan determinar si se obtienen los resultados esperados.

Con esta finalidad, en los procesos deben puntualizarse los siguientes aspectos:

1. Qué se controlará o medirá.
2. Estipular las unidades y el sistema de medición.
3. Establecer los estándares de desempeño.
4. Evaluar el desempeño actual.
5. Interpretar la diferencia entre lo real y el estándar.
6. Interpretar los resultados y tomar las medidas correctivas.

Debe tenerse en cuenta siempre que las necesidades de quienes adquieren, compran o utilizan los productos o servicios no son estáticas, ya que las mismas evolucionan de forma continua, por lo que al estructurar un sistema de gestión de calidad en una empresa, desde la implantación o mejoramiento del mismo, si ya existe, se debe apoyar con una base consistente y sustentable, basada en la MISIÓN y VISIÓN de la organización, ya que estas consideran la situación actual y planteamiento de un futuro deseable. Estos elementos y su interacción determinan: quiénes somos, a dónde vamos y en qué valores se fundamenta el trabajo y crecimiento. Con esta base filosófica se está preparado para construir la política de calidad organizacional que debe enfocarse en el cliente, lo que garantiza la formalización de metas para cumplir con lineamientos y requisitos del sistema de calidad.

La **misión** es la razón de ser de una organización o empresa, está relacionada con su comportamiento actual; describe el propósito, los clientes, productos o servicios, los mercados, la filosofía y la tecnología básica. Debe estar orientada al cliente, porque es quien determina lo que es o llegará a ser la organización, en esto recae la importancia de identificar sus necesidades o expectativas y satisfacerlas mediante el producto o servicio.

Al declarar la misión se expresa la utilidad que tienen los productos o servicios para sus clientes. La misión permite la creación y consideración de objetivos y estrategias, proporciona una base para la distribución de sus recursos.

La **visión** es la condición posible y deseable de una organización o empresa a futuro, debe responder a la pregunta básica “qué queremos llegar a ser”; la visión bien formulada debe ser breve, fácil de captar y recordar, inspira y plantea retos para su logro, es creíble y consistente con los valores estratégicos. La misión en cambio, muestra la esencia de lo que se busca o pretende alcanzarse, debe permitir flexibilidad y creatividad en su ejecución.

Los **valores estratégicos** son principios de conducta que guían el comportamiento y la toma de decisiones. Algunos ejemplos de valores son los siguientes: persona, rentabilidad, confianza, trabajo en equipo, pasión por el servicio y enfoque al cliente, honestidad, integridad, entre otros.

Los objetivos deben plantearse para la obtención de resultados a corto, mediano y largo plazo, deben ser congruentes y permitir que se alcance la misión básica, por lo que deben ser: claros, desafiantes, fáciles de medir y sumamente consistentes, para que estimulen al desempeño y a los logros; sirven como patrones para evaluar a los empleados, proporcionan la base para la organización y el diseño de tareas, reducen la incertidumbre.

La **política de calidad** describe al conjunto de directrices generales de una organización o empresa respecto a la calidad. Se trata de pautas escritas que formalizan las intenciones globales, para cumplir con los requisitos del sistema de calidad elegido y se relaciona estrechamente con la misión y la visión de la organización.

La base que permite alcanzar el éxito en lo que se emprende con un sistema de gestión de calidad depende de una política de calidad que pueda definir con precisión lo esperado por los empleados; así como de los productos o servicios que sean brindados a los clientes. Para esto se requiere del compromiso de todos los componentes de la organización y el establecimiento de estándares de calidad, para satisfacer todos los aspectos relacionados con el sistema, que deben estar debidamente documentados e incluidos en el manual de calidad.

El **manual de calidad** es un documento que describe el sistema de gestión de una organización. Los manuales de calidad pueden variar en cuanto a detalle y formato, para adecuarse al tamaño y complejidad de cada organización o empresa en particular debe especificar el alcance del sistema de gestión, incluyendo los detalles y la justificación de cualquier exclusión, los procedimientos documentados establecidos para el sistema o una referencia a estos asimismo, una descripción de la interacción entre los procesos del sistema de gestión de la calidad necesarios.

Este manual es fundamental, como parte de la documentación del sistema de gestión de calidad de la empresa, se constituye en una compilación específica y detallada del mismo y de todas las partes que lo componen. Nótese que esto no significa que deba convertirse en un documento muy complejo que nadie entienda o inclusive por el cual nadie se interese; debido a ello es mejor que sea conciso para su fácil comprensión y uso. Los colaboradores de la empresa deben familiarizarse

con este documento, ya que representa una guía del sistema de gestión de calidad y por lo tanto del trabajo que debe desarrollarse para alcanzar la misión y visión establecidas. En caso de una auditoría, el manual de calidad será la única referencia oficial, porque en este se encontrará la estructura de responsabilidades, un aspecto fundamental del mismo. Además, se constituye en el instrumento para la planificación de la calidad.

Entre otros, el contenido fundamental del manual de calidad que debe ser considerado antes de comenzar su elaboración, debe ser el alcance que tendrá el sistema, sus exclusiones, detalles de la documentación de los procedimientos, así como la interacción de los procesos que se efectuarán. Estos elementos son esenciales, porque trazan el marco en el que se basa y desarrolla el sistema de calidad; qué actividades adopta el sistema, las justificaciones para excluir determinados requisitos (principalmente cuando la empresa no realiza ciertas actividades), los procedimientos necesarios y un mapa de procesos.

Para la implementación del manual de calidad es importante que se distribuya solamente la versión final, que esta versión haya sido revisada y aprobada previamente para evitar el uso de versiones distintas, porque es obligatorio que todos los miembros utilicen la versión aprobada vigente. Además, se debe capacitar al personal para que los colaboradores se relacionen y estén familiarizados con dicho manual, para que se facilite su aplicación en las actividades diarias.

Mediante la mejora continua de los procesos productivos se busca reducir costos, aumentar los niveles de organización y tiempos de respuesta, con lo que se logra un mayor nivel de competitividad.

CODIRSA
CONSTRUYE • DISEÑA • REMODELA

✓REMODELACIÓN
✓CONSTRUCCIÓN
✓RECUBRIMIENTOS EPÓXICOS

- Remodelaciones en general.
- Aplicación de recubrimientos epóxicos tipo mortero y de bajo espesor para uso en la Industria Quimicofarmacéutica.
- Elaboración de curvas sanitarias.
- Elaboración de tabiques de tablayeso normal y resistente a la humedad (plancha verde)
- Elaboración de tabiques de DUROK, lo más resistente de uso para exteriores.
- Cielos suspendidos de plancha de fibra mineral, tipo reticular, de plancha de tablayeso verde y blanca tipo losa.
- Servicios de electricidad que incluye iluminación y fuerza.
- Fabricación de ventanería de aluminio con ángulos a 45° especial para puertas y ventanas de laboratorios.
- Limpieza, pulido y vitrificado de pisos.
- Impermeabilizaciones a base de acrílicos, cementicios, manto asfáltico y poliuretanos.

15 av. B 11-72 z.11, miraflores 2 www.codirsa.com
tels: 2474-2571/5205-2161/5003-4904

# POLYPLASDONE®
## Más que solo un superdesintegrante

Licda. Carolina Barrios
Química Farmacéutica
Biogeneris

**Los superdesintegrantes se comportan de desigual manera debido a que poseen diferentes estructuras químicas, morfología de partícula disímil y las propiedades del polvo difieren de uno a otro. Polyplasdone® es una crospovidona de origen sintético y su origen es el enlace cruzado de homopolímeros de N-vinil-2-pirrolidona (Figura 1) que difieren en el tamaño de partícula (Tabla 1).**

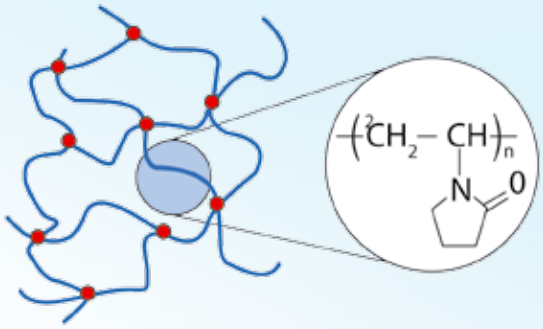



**Figura 1.** Estructura química de la crospovidona.

| Producto | Tamaño de partícula (μm) | Superficie de área ($m^2/g$) | Densidad aparente ($g/cm^3$) |
|---|---|---|---|
| Polyplasdone XL | 110-140 | 0.7 | 0.4 |
| Polyplasdone XL-10 | 25-40 | 1.4 | 0.5 |

**Tabla 1.** Tipos de Polyplasdone® disponibles.

Gracias a su naturaleza no iónica, estructura química derivada de la pirrolidona (potente solvente) y morfología de partícula porosa, **Polyplasdone®** es el desintegrante de elección para desintegración rápida y mejorar la tasa de disolución.

A diferencia de otros superdesintegrantes, que se basan principalmente en hinchamiento para desintegrar, **Polyplasdone®** utiliza una combinación de mecanismos que proveen una rápida desintegración. A pesar que los polímeros de **Polyplasdone®** se hinchan de 95 a 120% al entrar en contacto con el agua, este no es el único mecanismo para la desintegración de la tableta. El hinchamiento o volumen por hinchamiento es principalmente una medición en el cambio de volumen del desintegrante luego de que este es introducido a una solución acuosa y el sistema ha alcanzado el equilibrio. Sin embargo, el volumen por hinchamiento no mide la tasa a la cual el desintegrante absorbe el agua y aumenta de tamaño

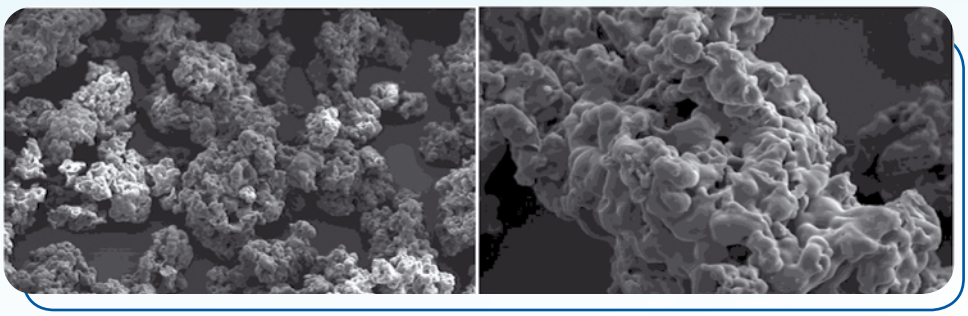


**Figura 2.** Partículas de Polyplasdone (R), porosas y granulares.

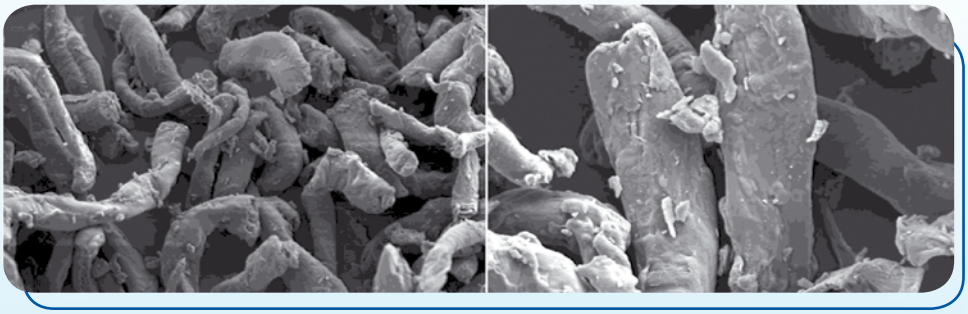


**Figura 3.** Partículas de croscarmelosa sódica, fibrosas.

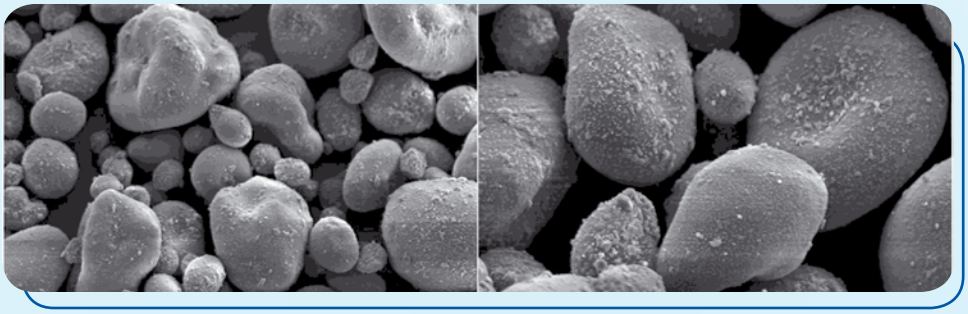


**Figura 4.** Partículas de almidón glicolato sódico, esféricas.

o la presión generada por el hinchamiento. Los polímeros de **Polyplasdone®** con su morfología de partícula porosa, rápidamente absorben agua por acción capilar; adicionalmente, durante la compactación de la tableta, las partículas altamente compresibles de **Polyplasdone®** se deforman. Cuando estas partículas deformes entran en contacto con agua que es absorbida dentro de la tableta, las partículas de **Polyplasdone®** recuperan su estructura normal y luego se inflan, lo que resulta en una rápida expansión de volumen y altas presiones hidrostáticas que causan la desintegración de la tableta.

En las figuras 2, 3 y 4 se puede observar la diferencia en la morfología de las partículas de los tres desintegrantes de mayor uso. Como se puede ver, las partículas de croscarmelosa (CCS) y almidón glicolato sódico (SSG) no son porosas, por lo que no pueden tener el efecto de absorción de agua por capilaridad.

SERVICIO, ASESORÍA, CALIDAD Y COBERTURA REGIONAL

Línea Farmacéutica y Veterinaria

- Cápsulas de gelatina dura
- Recubrimientos
- Aglutinantes
- Desintegrantes
- Agentes suspensores
- Solubilizantes
- Extractos Naturales
- Productos Naturales Pulverizados
- Gomas
- Sabores
- Lubricantes
- Sistemas Formulados de Liberación de Activos

Línea de Cuidado Personal

- Emolientes
- Emulsificantes
- Fijadores
- Preservantes
- Filtros Solares
- Carbomeros
- Acondicionadores
- Siliconas
- Ingredientes Activos
- Extractos naturales

14 Av. 19-50 Zona 4 de Mixco,
Condado El Naranjo,
Ofibodegas San Sebastián,
Bodega # 17
Guatemala,Centroamérica
PBX: (502) 2435-2626
FAX: (502) 2435-2605

www.biogeneris.com

JUSTE · FORTITECH · ISP · TINCI · ACG · Duas Rodas Industrial · SiLi · FMC BioPolymer · SPI Pharma

## HINCHAMIENTO SIN GELAR

**Figura 5.** Tabletas de placebo luego de dos minutos en agua.

Es importante mencionar también que los otros desintegrantes forman geles cuando están totalmente hidratados (Figura 5), en particular a los altos niveles de uso requeridos en algunas formulaciones para alcanzar la desintegración deseada o la disolución del activo. Los geles formados pueden retrasar la disolución del activo ya que primero debería difundirse a través de este gel para luego ser liberado en el cuerpo. Ya que Polyplasdone® no gela al entrar en contacto con el agua, mantiene su eficiencia de desintegración total, aún luego de sufrir varios ciclos de mojado y secado. Por estas razones, Polyplasdone® es ideal para el uso en procesos de tableteo por granulación húmeda.

## EL COMPORTAMIENTO SUPERIOR DE DISOLUCIÓN DEL POLYPLASDONE®

La velocidad de disolución de un fármaco juega un papel importante en su biodisponibilidad. Por lo tanto, es necesario formular productos con un desintegrante que ofrezca una mayor tasa de disolución. Cuando se trabaja con fármacos catiónicos, los disgregantes aniónicos como la CCS y el SSG interactúan con el activo presente y retardan el proceso de disolución. A diferencia de los desintegrantes aniónicos, los **Polyplasdone®** no son iónicos y por lo tanto no forman complejos con los activos catiónicos presentes, esto ayuda a evitar el retraso de disolución.

## QUÍMICAMENTE INERTE

**Polyplasdone®** no es iónico, mientras que otros superdesintegrantes como el CCS y el SSG son de naturaleza aniónica. Cuando cualquier fármaco débilmente básico (catiónico) se encuentra presente en un ambiente donde el pH > 2 y cerca o por debajo del pKa del fármaco catiónico, se debe esperar que interactúen con polímeros ionizados como el CCS y SSG.

Con todos los fármacos catiónicos probados en un estudio, las tabletas que contenían **Polyplasdone®** proporcionaron la mejor liberación en comparación con los otros desintegrantes. Los disgregantes aniónicos - CCS y SSG — tuvieron una tasa de liberación más lenta debido a la presencia de los activos catiónicos. Con esto se comprueba que cuando se formulan productos con fármacos catiónicos, el **Polyplasdone®** es el desintengrante preferido - prueba continua que la tecnología de **Polyplasdone®** es clave para resolver problemas del formulador de productos farmacéuticos sólidos orales.

## EL SUPERDESINTEGRANTE "MÁS COMPRESIBLE"

A diferencia de otros superdesintegrantes que son de baja compresibilidad o no compresibles, el **Polyplasdone®** consiste en un material altamente compresible como resultado de su morfología de partícula única. Un estudio de perfil de compactación con compactos puros de **Polyplasdone®**, una crospovidona competitiva, CCS y SSG con pequeñas cantidades de lubricante demuestran que el **Polyplasdone®** proporciona comprimidos con la fuerza de ruptura más alta (Figura 6).

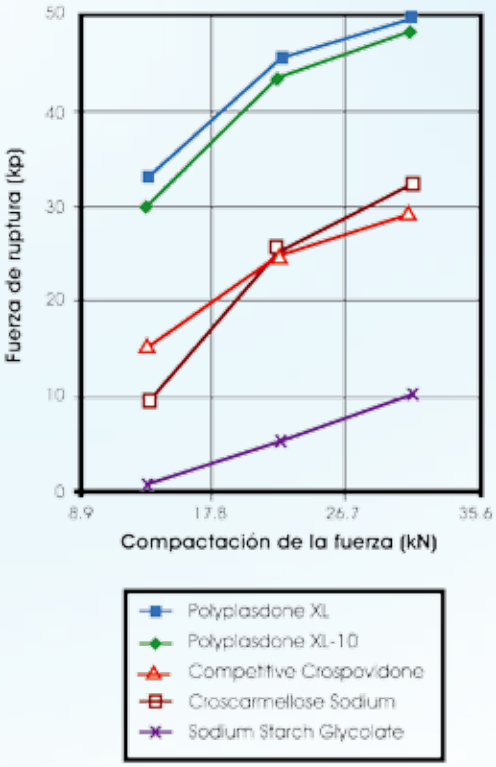



**Figura 6.** Polyplasdone El Desintegrante más compresible

## SENSACIÓN SUAVE AL PALADAR

El tamaño de partícula del superdesintegrante seleccionado es un factor que afecta la textura de las formulaciones terminadas. Las partículas grandes tienden a proporcionar una sensación arenosa mientras que las partículas más pequeñas tienden a apoyar una textura suave. **Polyplasdone®** XL-10 proporciona el tamaño de partícula más pequeño en comparación con otros superdesintegrantes. En contraste con el SSG y CCS, el **Polyplasdone®** ofrece la mejor experiencia sensorial así como una rápida desintegración de tabletas sólidas.

## APLICACIONES

Polyplasdone® provee una rápida desintegración en fórmulas de dosificación sólida oral. Con su morfología de partícula única, es el desintegrante de elección en los siguientes casos:

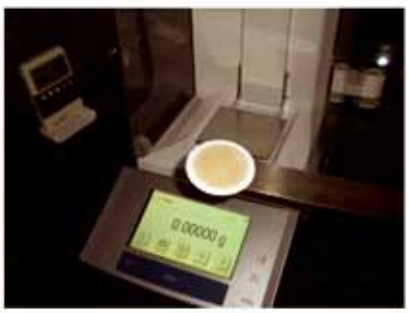
- En procesos de tableteo por granulación húmeda, el Polyplasdone® XL-10 con su pequeño tamaño de partícula, es altamente efectivo en desintegración rápida al ser utilizado intragranularmente.
- Polyplasdone® es muy compresible, por esto, es ideal para utilizarlo con activos de poca compresibilidad y en procesos de tableteo por compresión directa.
- Como los polímeros de Polyplasdone® son no iónicos, ellos no formarán complejos con activos farmacéuticos iónicos que disminuirían la liberación del activo. Datos recientes prueban que Polyplasdone® provee disoluciones más rápidas con drogas catiónicas en formulaciones modelo de tabletas.
- El Polyplasdone® XL-10 es idóneo para tabletas de desintegración oral y masticables. Provee una rápida desintegración, sensación suave al paladar y baja friabilidad.
- Con activos poco solubles, Polyplasdone® XL-10 incrementa la tasa y grado de la disolución.

***Biogeneris representa a Ashland, fabricante de estos productos. Por favor contáctenos y con gusto podremos darle asesoría para su formulación.***

Laboratorio AMBIENTAL

*Comprometidos a brindar un servicio de excelencia*

Guatemala C.A.
Tel.: (502) 2431-8137
enquire@laboratorio-ambiental.com



## Ofrecemos Análisis de:

- ❖ Ecotoxicidad de Agua y Suelos
- ❖ Bioindicadores Ambientales
- ❖ Emisiones de Chimeneas
- ❖ Calidad de Aire-partículas y gases
- ❖ Calidad de Agua
- ❖ Metales por ICP/MS *de agua, sedimentos y en tejido vegetal
- ❖ Análisis de Rocas
- ❖ Análisis de Suelos

La confiabilidad de nuestros resultados está respaldada por la utilización de equipo, metodologías y métodos estandarizados, por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA) y el Standard Methods.

* Análisis referidos internacionalmente.

**www.laboratorio-ambiental.com**

# VALIDACIÓN

## Control estadístico de procesos

Licda. Rina Barrios
Socio fundador REDCA-BPM
Red Centroamericana de Auditores en
Buenas Prácticas de Manufactura

El proceso de validación es definido como: “la colección y evaluación de datos del estado del diseño del proceso a través de la producción comercial con el establecimiento de la evidencia científica que demuestra que un proceso es capaz de brindar productos de calidad” (*Process validation: General principles and practices*) .

La validación es exigida para todo tipo de empresa que tenga implementado un Sistema de Gestión de Calidad. La norma ISO 9001:2008 en la sección 7.5.2 se refiere a la validación de los procesos de producción y prestación del servicio, literalmente dice que: “La organización debe validar aquellos procesos de la producción y de prestación de servicio donde los productos resultantes no puedan verificarse mediante actividades de seguimiento o medición posteriores”. Para la Industria Farmacéutica es un requisito obligatorio ya que la sección 5 del Informe 32 apunta: “Debe demostrarse que el proceso definido (Para la fabricación de un medicamento), utilizando los materiales y equipos especificados, da como resultado un producto que uniformemente posee la calidad exigida”. Ambas normativas exigen un producto que cumpla con especificaciones y atributos de calidad especificados, que sea fabricado por medio de un proceso reproducible con resultados consistentes.

La validación de procesos implica el estudio ordenado y profundo de sistemas, instalaciones y procesos, con la finalidad de determinar si desempeñan de manera apropiada y uniforme las funciones para las cuales están destinados. La evidencia que demuestra que un proceso es capaz brindar productos de calidad se obtiene a través del conocimiento y entendimiento del proceso basado en el establecimiento de controles de manufactura y los resultados de los atributos de calidad en el producto final.

El entendimiento del proceso se obtiene a través de su desempeño, así como de los resultados obtenidos, de la recolección, análisis de datos y se traduce en que todas las fuentes importantes de variabilidad son identificadas y administradas

demostrando que los atributos de calidad del producto son precisos y fiables a lo largo del espacio de diseño, establecidos de los materiales utilizados, los parámetros de proceso, fabricación, condiciones ambientales y otros, así como la capacidad de predecir su comportamiento en el tiempo.

El cometido de los estudios de validación de procesos es demostrar variabilidad de un proceso en el tiempo y deben apoyarse en herramientas que faciliten la interpretación de esta. La utilidad de las técnicas estadísticas surge de la variabilidad que puede ser observada en el comportamiento y resultado de prácticamente todos los procesos, aún bajo condiciones aparentemente estables.

La Norma ISO 10017:2003 establece la necesidad que involucra el uso de datos cuantitativos para hacer seguimiento y controlar los procesos con el fin de demostrar la validación y recomienda para ello hacer uso de las herramientas de la estadística descriptiva, análisis de la capacidad del proceso, análisis de regresión, muestreo, gráficos de control estadístico de procesos –CEP–, análisis de series de tiempos para obtener la evidencia científica y poder determinar si el proceso es capaz de dar los resultados deseados. Estas herramientas ayudan a medir, describir, analizar, interpretar y moldear dicha variabilidad, por lo que permiten hacer un mejor uso de los datos disponibles para la toma de decisiones, contribuyendo a la mejora continua de la calidad de los productos y de los procesos ya que provee un mayor entendimiento de la naturaleza, extensión y causa de la variabilidad. La variabilidad se debe a que un proceso de fabricación es una suma compleja de eventos grandes y pequeños.


## Expertos en el servicio de empaque de:

- Cápsulas y cápsulas de Gel
- Tabletas y tablecaps
- Ampolla de (1) y (2)
- Viales

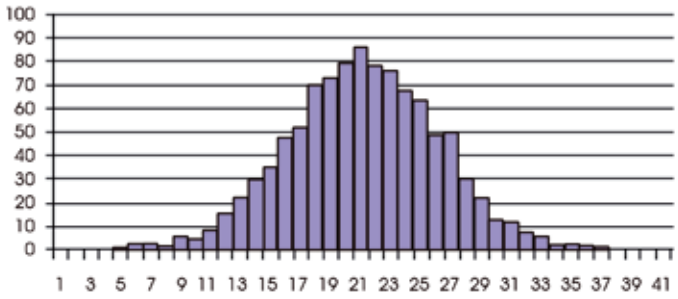
**En materiales:**
- pvc, pvdc, cristal y ámbar
- pvc blanco
- pvc verde

**Otros servicios:**
- Impresión en aluminio 150mm a 210mm
- Elaboracion de artes y fotopolimeros en tiempo record.

10a. Avenida 17-34 Zona 1. GUATEMALA, GUATEMALA
TEL: 22303288 - 22212583 - Fax: 22212672
CONTÁCTENOS:
DR. JOSÉ MANUEL BRIZ, EDWIN VELÁSQUEZ, SERGIO RODRÍGUEZ
empafarmasa@intelnet.net.gt
edwinvs10@gmail.com
sergiorod@itelgua.com

EMPAFARMA, S.A.
Sistema de Empaques Farmacéuticos

# ETAPAS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO PARA LA VALIDACIÓN DE PROCESOS




El control estadístico de procesos –CEP– se divide en dos etapas: la recolección de evidencia (datos) y luego la etapa de análisis. Este permite validar estadísticamente los procesos en referencia.

En la primera etapa se recopilan los datos para obtener evidencia que permita caracterizar el proceso. También utiliza gráficos de control que constituyen el procedimiento básico del CEP. Estos **gráficos o cartas** de control son una importante herramienta utilizada en control de calidad de procesos. Básicamente, una Carta de control es un gráfico en el cual se representan los valores de algún tipo de medición realizada durante el funcionamiento de un proceso continuo, y que sirve para controlarlo.

Las cartas de control enfocan la atención hacia las causas especiales de variación cuando estas aparecen y reflejan la magnitud de la variación debida a las causas comunes.

Las causas no asignables, comunes o aleatorias se deben a la variación natural del proceso. Son una multitud de causas no identificadas, ya sea por falta de medios técnicos o porque no es económico hacerlo, cada una de las cuales ejerce un pequeño efecto en la variación total. Son inherentes al proceso mismo y no pueden ser reducidas o eliminadas a menos que se modifique el proceso.

Las causas especiales o atribuibles se refieren a las que pueden ser identificadas y que conviene descubrir y eliminar, por ejemplo, una falla de la máquina por desgaste de una pieza, un cambio muy notorio en la calidad del plástico, etc. Estas provocan que el proceso no funcione como se desea y por lo tanto es necesario eliminar la causa, y retornar el proceso a un funcionamiento correcto.

Cuando el proceso trabaja afectado solamente por causas no asignables o aleatorias no controlables se dice que está funcionando bajo control estadístico. Cuando ocurre esto se tiene un proceso estable y predecible. Sin embargo, si en el proceso, además de las causas no asignables, aparece una o varias causas asignables, se dice que el proceso está fuera de control.

El CEP es el paso inicial en el análisis cuantitativo de datos y frecuentemente constituye el primer acercamiento hacia el uso de otros procedimientos estadísticos, sirve para hacer inferencia. El objetivo básico de esta etapa es hacer seguimiento y vigilar el proceso para reducir la variación, con el fin de detectar rápidamente la presencia de "causas asignables" para emprender acciones correctoras que eviten la fabricación de productos defectuosos. En esta etapa se determina si el proceso se encuentra estandarizado –ajustado–, es de recordar que no se podrá validar si el proceso no está controlado.

Con la etapa de inferencia terminada y concluyendo que el proceso se encuentra estandarizado o controlado, la segunda fase corresponde al análisis de la **capacidad del proceso** –Cp–.

La capacidad de proceso es el examen de la variabilidad y distribución inherente de un proceso con el fin de estimar su habilidad para producir resultados de conformidad con el rango de variación permitido y las especificaciones de manera coherente, y para estimar la cantidad de productos no conformes que pueden esperarse. El concepto de capacidad es estrictamente aplicable a un proceso en estado de control estadístico, por lo que el análisis de capacidad de proceso debería realizarse conjuntamente con métodos de control para proporcionar una verificación continua del control. Para evaluar la capacidad del proceso se elaboran cartas de control de medias y rangos.

Los límites de control del proceso se establecen con base en los resultados que puede proporcionar de forma consistente la maquinaria, sistema o equipo, de manera que si el proceso está bajo control, prácticamente todos

los puntos del gráfico estarán contenidos entre dichos límites. En tanto los puntos estén dentro de los límites no será precisa ninguna acción correctiva, porque se supone que el proceso está bajo control. Para ello se utiliza la gráfica de medias.

La gráfica de medias se construye a través del cálculo de los límites de control del proceso y con los límites de especificación establecidos por la empresa (no necesariamente son iguales a los límites de especificación), a través de las siguientes fórmulas:

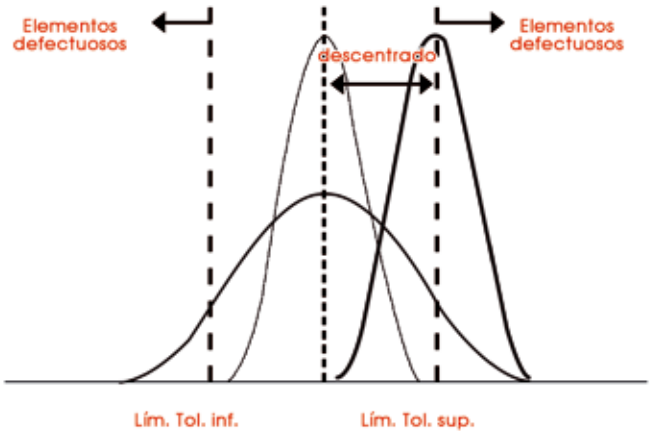
$LCS = \mu + A_2R$

$LCI = \mu + A_2R$

$\mu$: Media de medias

Un punto fuera de los límites de control se interpreta como una evidencia de que el proceso está fuera de control debiendo investigarse la naturaleza de la causa o causas asignables presentes, a fin de eliminarlas, mediante la oportuna medida correctiva.

La capacidad de proceso puede expresarse convenientemente como un índice, que relaciona la variabilidad real del proceso con la tolerancia permitida por las especificaciones. Un índice de la capacidad de proceso utilizado ampliamente para datos variables es el Cp (una razón de la tolerancia divida entre 6 sigma), que es una medida de la capacidad teórica de un proceso que está perfectamente centrado en los límites de especificación.




$$\sigma = \frac{\overline{R}}{d_2}$$

$\overline{R}$ = Promedio de los rangos de la carta de control

$d_2$ = Constante de cálculo

Cp = (LES- LEI) / 6σ

Cps = (LES – μ ) / 3σ

Cpi = ( μ – LEI ) / 3σ

LES = Límite de especificación superior

LEI = Límite de especificación inferior

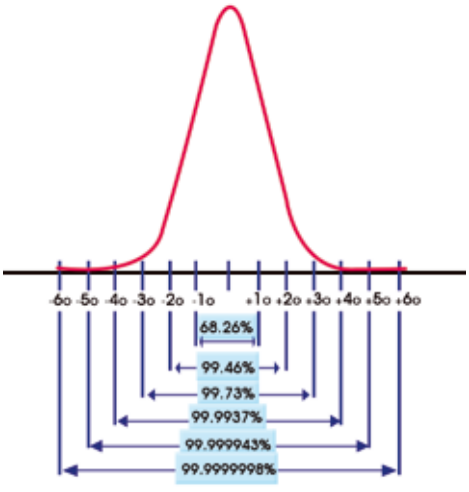
μ: Media de medias

σ: Desviación estándar de los datos individuales

## CAPACIDAD DEL PROCESO CONTRA ESPECIFICACIÓN DEL PRODUCTO

Los límites de tolerancia o especificación son los valores de una determinada característica que separan valores correctos e incorrectos de la misma (fijados normalmente con base en el cumplimiento de una especificación o normativa, para que el producto cumpla con especificaciones, ejemplo: tiempo de desintegración, porcentaje de principio activo, valor de disolución).

Los límites de control son aquellos que el proceso es capaz de producir como resultado (sean valores individuales, medias, medianas, recorridos desviaciones típicas, sumas acumuladas, etc.) y tiene una probabilidad muy alta de situarse cuando este se halla bajo control.




Cuando el objetivo es validar el proceso, los límites de control deben contener a los límites de especificación y deberá estar centrado, ya que en caso contrario siempre genera elementos defectuosos, o cualquier variación por mínima que sea en el proceso dará como resultado más elementos fuera de los límites de tolerancia, lo cual se demuestra por medio del **índice de capacidad de proceso** o Cpk.

El Cpk describe la capacidad real de un proceso que puede o no estar centrado. Es una modificación del Cp, con el fin de evaluar la ubicación de la media respecto a los límites de especificación. El índice Cpk sirve para determinar si el proceso generará unidades que cumplen las especificaciones.

La fórmula utilizada para calcular la habilidad del proceso de cumplir con las especificaciones se expresa de la siguiente manera:

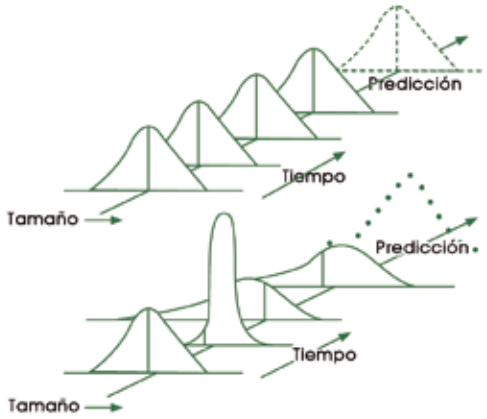
Cpk = MC/3σ; donde MC es el valor más pequeño entre (LES-μ) y (μ –LEI).

Si la media del proceso corresponde al valor nominal de la especificación, Cpk es igual a Cp, es decir, el proceso se encuentra completamente centrado, de lo contrario, siempre será menor.

Un Cpk muy alejado de 1 indica que el proceso requiere mucho control y puede desviarse en cualquier momento. Un Cpk negativo indica que el proceso está dando como resultado un producto fuera de especificaciones. El problema que surge a partir de este índice es la cuantificación de la centralización, ya que es un índice estricto y solo indica si la media del proceso está centrada o no. Se debe recalcar que un proceso no centrado no necesariamente está fuera de las especificaciones.

## RESUMEN DE ÍNDICES DE CAPACIDAD DE PROCESO

| Índice | Valor | Condición |
|---|---|---|
| Capacidad de proceso -Cp- | Cp> 1.33 | Proceso adecuado. |
| | 1<Cp>1.33 | Proceso adecuado, pero requiere de un control estricto. |
| | 0.67 < Cp < 1 | Proceso no adecuado, requiere un análisis de proceso. |
| | Cp < 0.67 | Proceso no adecuado, requiere modificaciones. |
| Cpk | Cpk = Cp | El proceso está centrado. |
| | CpK < Cp | El proceso no está centrado. |



La principal razón para cuantificar la capacidad de un proceso como parte de su validación es demostrar su habilidad de este para mantener el producto fabricado dentro de las especificaciones. Con la intención de mostrar que los procesos se encuentran bajo control estadístico, se realiza una comparación de la variación de 6σ con los límites de especificaciones, lo cual permite un fácil cálculo del porcentaje de defectuosos mediante la tolerancia estadística convencional. Si el proceso está bajo control, y por lo tanto en estado validado, además de situarse los resultados del producto dentro de los límites de control, todos los puntos del gráfico presentarán una posición originada por el azar sin la presencia de patrones especiales de variabilidad.

Se evidencia que un proceso está validado si el resultado del cálculo de capacidad de proceso es Cp> 1.33 o 1<Cp>1.33 y se encuentra centrado CpK = Cp, de lo contrario deberán generarse acciones correctivas para estandarizar el proceso y luego proceder nuevamente a su validación.

## MEDICIÓN DE LA VARIACIÓN DE UN PROCESO

El monitoreo de la variabilidad de las magnitudes estudiadas en un proceso se realiza a través de las gráficas de rango. Es una gráfica de control que resulta ser una herramienta complementaria de análisis a la gráfica de medias. Más aun, la construcción de las dos gráficas (medias y rangos) se realiza generalmente en forma conjunta, ya que son complementarias, dado que el promedio por si solo puede ocultar variaciones del proceso, pues se está representando una medida de tendencia central y no una medida de desviación o variablidad que puede obtenerse con la medición de los rangos.

El cálculo se realiza con las siguientes fórmulas:

$$LCS_R = D_4\overline{R}$$
$$LC_R = \overline{R}$$
$$LCI_R = D_3\overline{R}$$

Donde D4 y D3 son constantes que varían de acuerdo al tamaño de la muestra y pueden ser obtenidas de las tablas de constantes.

**Constantes para gráficos de control**

| n | A | A2 | A3 | c4 | 1/c4 | B3 | B4 | B5 | B6 | d2 | d3 | 1.d2 | D1 | D2 | D3 | D4 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 | 2.121 | 1.880 | 2.659 | 0.798 | 1.253 | 0.000 | 3.267 | 0.000 | 2.606 | 1.128 | 0.853 | 0.886 | 0.000 | 3.696 | 0.000 | 3.267 |
| 3 | 1.732 | 1.023 | 1.954 | 0.886 | 1.128 | 0.000 | 2.568 | 0.000 | 2.276 | 1.693 | 0.888 | 0.591 | 0.000 | 4.358 | 0.000 | 2.575 |
| 4 | 1.500 | 0.729 | 1.628 | 0.921 | 1.085 | 0.000 | 2.266 | 0.000 | 2.088 | 2.059 | 0.880 | 0.486 | 0.000 | 4.698 | 0.000 | 2.282 |
| 5 | 1.342 | 0.577 | 1.427 | 0.940 | 1.064 | 0.000 | 2.089 | 0.000 | 1.964 | 2.326 | 0.864 | 0.430 | 0.000 | 4.918 | 0.000 | 2.114 |
| 6 | 1.225 | 0.483 | 1.287 | 0.952 | 1.051 | 0.030 | 1.970 | 0.029 | 1.874 | 2.534 | 0.848 | 0.395 | 0.000 | 5.079 | 0.000 | 2.004 |
| 7 | 1.134 | 0.419 | 1.182 | 0.959 | 1.042 | 0.118 | 1.882 | 0.113 | 1.806 | 2.704 | 0.833 | 0.370 | 0.205 | 5.204 | 0.076 | 1.924 |
| 8 | 1.061 | 0.373 | 1.099 | 0.965 | 1.036 | 0.185 | 1.815 | 0.179 | 1.751 | 2.847 | 0.820 | 0.351 | 0.388 | 5.307 | 0.136 | 1.864 |
| 9 | 1.000 | 0.337 | 1.032 | 0.969 | 1.032 | 0.239 | 1.761 | 0.232 | 1,707 | 2.970 | 0.808 | 0.337 | 0.547 | 5.394 | 0.184 | 1.816 |
| 10 | 0.949 | 0.308 | 0.975 | 0.973 | 1.028 | 0.284 | 1.716 | 0.276 | 1.669 | 3.078 | 0.797 | 0.325 | 0.686 | 5.469 | 0.223 | 1.777 |
| 11 | 0.905 | 0.285 | 0.927 | 0.975 | 1.025 | 0.321 | 1.679 | 0.313 | 1.637 | 3.173 | 0.787 | 0.315 | 0.811 | 5.535 | 0.256 | 1.744 |
| 12 | 0.866 | 0.266 | 0.886 | 0.978 | 1.023 | 0.354 | 1.646 | 0.346 | 1.610 | 3.258 | 0.778 | 0.307 | 0.923 | 5.594 | 0.283 | 1.717 |
| 13 | 0.832 | 0.249 | 0.850 | 0.979 | 1.021 | 0.382 | 1.618 | 0.374 | 1.585 | 3.336 | 0.770 | 0.300 | 1.025 | 5.647 | 0.307 | 1.693 |
| 14 | 0.802 | 0.235 | 0.817 | 0.981 | 1.019 | 0.406 | 1.594 | 0.398 | 1.563 | 3.407 | 0.763 | 0.294 | 1.118 | 5.696 | 0.328 | 1.672 |
| 15 | 0.775 | 0.223 | 0.789 | 0.982 | 1.018 | 0.428 | 1.572 | 0.421 | 1.544 | 3.472 | 0.756 | 0.288 | 1.203 | 5.740 | 0.347 | 1.653 |
| 16 | 0.750 | 0.212 | 0.763 | 0.983 | 1.017 | 0.443 | 1.552 | 0.440 | 1.527 | 3.532 | 0.750 | 0.283 | 1.282 | 5.782 | 0.363 | 1.637 |
| 17 | 0.728 | 0.203 | 0.739 | 0.985 | 1.016 | 0.466 | 1.534 | 0.459 | 1.510 | 3.588 | 0.744 | 0.279 | 1.356 | 5.820 | 0.378 | 1.622 |
| 18 | 0.707 | 0.194 | 0.718 | 0.985 | 1.015 | 0.482 | 1.518 | 0.475 | 1.496 | 3.640 | 0.739 | 0.275 | 1.424 | 5.856 | 0.391 | 1.609 |
| 19 | 0.688 | 0.187 | 0.698 | 0.986 | 1.014 | 0.497 | 1.503 | 0.490 | 1.483 | 3.689 | 0.733 | 0.271 | 1.489 | 5.889 | 0.404 | 1.596 |
| 20 | 0.671 | 0.180 | 0.680 | 0.987 | 1.013 | 0.510 | 1.490 | 0.503 | 1.470 | 3.735 | 0.729 | 0.268 | 1.549 | 5.921 | 0.415 | 1.585 |
| 21 | 0.655 | 0.173 | 0.663 | 0.988 | 1.013 | 0.523 | 1.477 | 0.516 | 1.459 | 3.778 | 0.724 | 0.265 | 1.606 | 5.051 | 0.425 | 1.575 |
| 22 | 0.640 | 0.167 | 0.647 | 0.988 | 1.012 | 0.534 | 1.466 | 0.528 | 1.448 | 3.819 | 0.720 | 0.262 | 1.660 | 5.979 | 0.435 | 1.565 |
| 23 | 0.626 | 0.162 | 0.633 | 0.989 | 1.011 | 0.545 | 1.455 | 0.539 | 1.438 | 3.858 | 0.716 | 0.259 | 1.711 | 6.006 | 0.443 | 1.557 |
| 24 | 0.612 | 0.157 | 0.619 | 0.989 | 1.011 | 0.555 | 1.455 | 0.549 | 1.429 | 3.895 | 0.712 | 0.257 | 1.759 | 6.032 | 0.452 | 1.548 |
| 25 | 0.600 | 0.153 | 0.606 | 0.990 | 1.010 | 0.565 | 1.435 | 0.559 | 1.420 | 3.931 | 0.708 | 0.254 | 1.805 | 6.056 | 0.459 | 1.541 |

Si el rango se encuentra fuera de los límites de control, el proceso no es estable y por lo tanto no tiene la capacidad adecuada para producir resultados dentro de especificaciones y deben investigarse las causas de las desviaciones.

El análisis de la capacidad de proceso proporciona una evaluación de la variabilidad inherente de un proceso y ofrece la evidencia científica cuando un proceso se encuentra bajo control estadístico consistente que es capaz de brindar productos de calidad en estado validado.

## Referencias


- Cálculo de la capacidad del proceso. underuca.wikispaces.com/file/view/CAPACIDAD_DE_PROCESO.doc –
- Calificación y Validación. Anexo 15. Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios.
- Control estadístico de procesos. http://web.cortland.edu/matresearch/ControlProcesos.pdf
- Control estadístico de procesos. http://www.matematicasypoesia.com.e
- Guidance for Industry PART – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance. Pharmaceutical CGMPSs:FDA-CDER-CVM-ORA, September 2004.
- Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices. Revision 1. Pharmaceutical CGMPSs:FDA-CDER-CVM-ORA, Junuary 2011.
- Norma ISO 10017:2003. Guía para técnicas estadísticas. Versión en español.
- Norma ISO 9001:2008. Versión en español.
- Prácticas adecuadas de fabricación: Directrices sobre la validación de los procesos de fabricación. Anexo 6 del informe 34 OMS.
- Sección 5: Informe 32:92 OMS. Serie de informes técnicos de la OMS 823. Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas.
- Validación de procesos. Rebeca Rodríguez. Experta nacional en Medicamentos, FDA. 5/4/04. Taller de Validación OMS, Guatemala.
- Validación retrospectiva y control estadístico de procesos en la industria farmacéutica. http://www.cybertesis.cl/tesis/uchile/2005/gonzalez_c/sources/gonzalez_c.pd



**GUATEMALA**
0 calle 2-08 Colonia El Bosque
San Miguel Petapa, Guatemala
PBX: (502) 5331-4491 / 6679-1449
E-mail: irpepisosepoxico@hotmail.com
v.aguilarb@yahoo.com

**MÉXICO**
Río Lerma Manzana #56 lt. 14,
Colonia La Prensa Ecatepec
Edo. de Méx. c.p.55509
Cel: 55-30-52-76-31
(01-55) 2234-1139 / 2234-9209

**APLICACIÓN DE REVESTIMIENTO DE PISOS EPÓXICOS Y CURVAS SANITARIAS.**

IRPE
Pisos Epóxicos
Aplicación y Revestimiento

**CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES:**

- Es superficialmente sellado, no contiene porosidades, evitando el crecimiento o alojamiento de bacterias y hongos.
- Proporciona facilidad para su limpieza.
- Soporta el derrame de químicos.
- Resistente a impactos.
- Resistente a la abrasión, lo identifica como ideal para zonas de alto tránsito peatonal, de equipos o vehicular.
- Alta resistencia a la compresión a los 7 días (12,000 psi / 840 kg/cm2) lo que permite un uso casi-inmediato a diferencia del concreto que necesita un tiempo de curado antes de someterse a grandes cargar.
- Variedades de terminaciones estéticamente agradables y decorativas a partir de muchos colores para su elección o combinaciones con cuarzo en diferentes tonalidades.
- Estructuras metálicas, industriales, puertas y ventanas de aluminio etc.

**ALGUNAS REFERENCIAS:**

- Laboratorios Farlan
- Electropura PEPSICO
- Laboratorios Roland Louis, S.A.
- Unipharm s.a. de c.v.
- Cerveceria Gallo
- Extra congelados
- Laboratorios LAMFER
- APEX congelados
- Laboratorios BONAN

# QUIRSA,

## Más de 600 APIs y Excipientes ¡A su alcance inmediato!

***Somos importadores de materia prima farmacéutica de alta calidad; con más de 20 años de experiencia. Proveemos de nuestras materias primas a toda el área centroamericana y del Caribe. Nos hemos caracterizado en estos años por ser una empresa con:***

***Alta responsabilidad***
***Personal altamente capacitado***
***Vasta experiencia***

***Suma confiabilidad***
***Disponibilidad garantizada***
***Reconocida calidad***

### APIs

- Analgésicos
- Antibióticos
- Antiespasmódicos
- Antifúngicos
- Antihistamínicos
- Antiinflamatorios
- Antiparasitarios
- Antisépticos
- Antitusivos
- Antiulcerosos
- Minerales
- Vitaminas

### Excipientes

- Aglutinantes
- Ag. Suspensores
- Antioxidantes
- Desintegrantes
- Edulcorantes
- Emulsificantes
- Lubricantes
- Recubrimientos
- Reguladores de pH
- Preservantes
- Solubilizantes

***Y muchos otros productos especializados para la industria farmacéutica***


**Oficinas en Guatemala:**
Km. 19.3 Carretera al Pacífico,
Lote 5, Zona 4 Villa Nueva
PBX: +(502) 6630-5353
Fax: +(502) 6630-7380
E-mail: info@quirsa.com

**Oficinas en El Salvador:**
6ª Calle Oriente y 3ª Avenida Sur
No. 3-9 Santa Tecla, La Libertad
PBX: +(503) 2228-8000
FAX: +(503) 2287-2573
E-mail: jeffrey@telesal.net

**Oficinas en República Dominicana:**
Calle San Francisco de Asis No. 24
Alma Rosa Primera Santo Domingo Este.
Santo Domingo, República Dominicana
Tel: +(809) 788-1600 / (809) 594-1289
Fax: +(809) 788-0884
E-mail: contabilidadquirsard@hotmail.com


**www.quirsa.com**

# Antidepresivos

**Lic. Carlos Enrique Pérez M.**
Gerente Departamento Farma
Corporación Quirsa, S.A.

Los antidepresivos son medicamentos que se usan en el tratamiento de las depresiones mayores, también están indicados en el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno de pánico, ansiedad social, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), trastorno por estrés postraumático (TEP) y trastornos alimentarios.

Se dividen en tres clases: los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), los tricíclicos y los antidepresivos de segunda generación, que actúan sobre la recaptación de los tres principales neurotransmisores que intervienen en la depresión, los cuales son la serotonina, la dopamina y la noradrenalina, estos pueden actuar sobre la recaptación de solo un neurotransmisor o sobre dos a la vez. La mayoria de los antidepresivos son eficaces en el tratamiento de la ansiedad, frecuentemente asociada a la depresión.

Algunos antidepresivos se usan también en el tratamiento de otras dolencias o enfermedades, como el dolor neuropático y el dolor crónico, aunque el paciente no sufra de depresión o ansiedad. Para estos tratamientos se usan dosis más bajas que las empleadas para la depresión.

Si una persona va a tomar por primera vez un antidepresivo, por lo general los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) son el primer tipo de medicamento que su médico recetará. Estos suelen tener menos efectos secundarios que otros antidepresivos.

Se cree que los efectos terapéuticos de los antidepresivos modernos están relacionados con una actividad sobre los neurotransmisores. En especial, por la inhibición de las proteínas que transportan la Serotonina, la dopamina y la noradrenalina (norepinefrina), o dos de ellas al mismo tiempo. Inhibiendo de forma selectiva la recaptación de estos neurotransmisores, por los antidepresivos, aumentando el nivel de éstos en las sinapsis, que son los puntos de conexión entre las neuronas, o células nerviosas.

Los primeros antidepresivos actuaban bloqueando la oxidación de los neurotransmisores por la enzima monoaminooxidasa, la cual los descompone, por lo cual se les ha llamado inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO). Los antidepresivos tricíclicos previenen también la recaptación de los neurotransmisores, pero de una forma no selectiva, por lo que actúan sobre la serotonina, noradrenalina y dopamina a la vez. Se sabe que todos estos antidepresivos no actúan de inmediato, se necesitan unos pocos días para empezar a ver algún efecto, luego de afectar la actividad de los neurotransmisores poco a poco. En general se pueden ver los cambios en el estado de ánimo de los pacientes hasta tres o cuatro semanas después de empezar el tratamiento.

Cuando se da una respuesta insuficiente en los pacientes, se puede administrar un antidepresivo con otro fármaco para potenciar su efecto. Estos fármacos pueden ser el litio, suplementos de hormonas tiroideas, un antipsicótico atípico o algún antagonista de la dopamina. También se pueden combinar dos fármacos, formando uno nuevo, como es el caso del Symbyax, que es una combinación de fluoxetina y olanzapina (Prozac y Zyprexa), medicamento que ha sido aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento de la depresión bipolar.

Normalmente los tratamientos con antidepresivos deben durar varios meses después de la desaparición de los síntomas, para evitar recaídas. En casos graves pueden ser hasta años o incluso indefinidamente.

Los antidepresivos no producen hábito, pero algunos pueden originar síntomas de privación al retirar el medicamento. Para evitar estos síntomas de privación, se debe retirar poco a poco el medicamento, disminuyendo lentamente la dosis en un período de varias semanas.

Comunmente los antidepresivos producen efectos secundarios molestos y hay pacientes que no pueden tolerar estos efectos, esta es la causa más común de la suspensión del tratamiento con antidepresivos, aunque este resulte eficaz. Algunos de estos efectos secundarios son: sueño, dolor de estómago, nerviosismo, dolor de cabeza, debilidad corporal e hiperactividad al mismo tiempo, disminución de la líbido, disfunción sexual.

**Las diferentes clases de antidepresivos son:**

» Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS): Fluoxetina, Escitalopram, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina.

» Inhibidores selectivos de la recaptación de la dopamina (ISRD): Vanoxerina, Fenmetrazina, Amineptina.

» Inhibidores selectivos de la recaptación de la noradrenalina norepinefrina (ISRN): Maprotilina, Viloxazina, Reboxetina, Atomoxetina.

» Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y noradrenalina o norepinefrina (IRSN): Duloxetina, Milnacipran, Venlafaxina.

» Inhibidores selectivos de la recaptación de la dopamina y noradrenalina o norepinefrina (IRDN): Bupropion, Reboxetina.

» Antidepresivos tricíclicos (ATC): Amitriptilina, Butriptilina, Clomipramina, Dibenzepina, Doxepina, Imipramina, Lofepramina, Melitracem, Nortriptilina, Opipramol, Protriptilina, Trimipramina.

» Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO): Brofaromina, Iproclozida, Iproniazida, Isacarboxazida, Nialamida, fenelzina, Selegilina, Toloxatona, Tranilcipromina.

» Antidepresivos tetracíclicos: Maprotilina, Mianserina, Nefazodona, Trazodona.

» Noradrenérgicos y antidepresivos serotoninérgicos específicos (NaASE): Mirtazapina.

» Potenciadores selectivos de la recaptación de la serotonina (PSRS): Tianeptina.

» Inhibidores reversibles de la recaptación de la MAO A (RIMA): Moclobemida, Taloxotona, Broferomina.

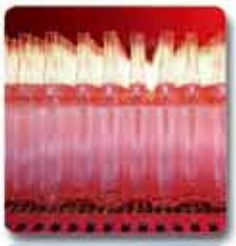
» Opioides.

» Inhibidores triples de la recaptación de serotonina, noradrenalina y dopamina: Antidepresivos que se encuentran en fase de investigación son los DOV- 21947, NS-2359, DOV-216303 (nombres genéricos aún no especificados).

**Referencias bibliográficas**

» Keller, M.B. et al., " *A comparison of Nefazadone, the cognitive behavioral analysis system of psychotherapy and their combination of the treatment of chronic depression" N Engl J Med.* 2000.
» Thase, M. E. et al., *"Fluoxetine treatment of patients with major Depresive Disorder who failes inicial treatment with Sertraline", Journal of Clinical Psychiatry.* 1997.

# Solución

| | Limpieza | Despirogenización | Lavado | Cierre | Etiquetado | Dispositivos de control |
|---|---|---|---|---|---|---|
| AMPOLLAS | |  | | | | |
| FRASCOS | | | | | | |
| JERINGAS | | | | | | |
| CARTUCHO DENTAL E INSULÍNICO | | | | | | |
| AISLADOR | | | | | | |

Adicionalmente a asesorarlos c
empaque que puedan ustedes utiliz
tenemos la ventaja de ofrecer **AH**
puedan garantizar el funcionam
materiales, con tecnología innovad

**INNOVACIÓN**

**Llenadora de Líquidos para Cápsulas Duras**

Fluidocap F40 / Llenado de cápsulas para líquidos / 40,000 cápsulas por hora

AF 25 T / 25,000 cápsulas por hora

BQS: 600 blísters (PVC) por minuto y 280 blíster (Alu-Alu) por minuto

# integral de empaques

Dispositivos transporte

on materiales de
ar en sus productos,
**IORA** equipos que
iento de nuestros
lora.

**Maquinaria para Empaque de: sólidos**

- Llenadora de cápsulas para sólidos
- Llenadora de cápsulas para líquidos en cápsula dura
- Máquinas tableteadoras
- Máquinas blisteadoras
- Máquinas empacadoras
- Sistema de inspección para línea de sólidos

**Sistemas de producción para: ampollas, frascos inyectables, frascos para orales, jeringas prellenadas, cartuchos dentales e insulinicos**

- Limpieza
- Despirogenización
- Lavado
- Cierre
- Etiquetado
- Dispositivos de control
- Dispositivos de transporte

**Material de Empaque primario**

- Ampollas
- Viales
- Tapones de caucho
- Arandelas de aluminio y plástico
- Envases (Vidrio, PET, Polietileno)
- Tapas y dosificadores
- Laminados de PVC PVDC (Dúplex) - PVC/PE/ PVDC (Triplex) - Aclar
- Bombas dosificadoras para uso farmacéutico
- Cápuslas vacías
- Inhaladores pulmonares para gas y polvos

amd ENVASES

**Agencias Maldonado**

32 calle 7-51 zona 11, Las Charcas, Guatemala C.A.
www.amdenvases.com
(502) 2321-9000

# RAZONES PARA CONSIDERAR LAS FORMULACIONES SIN CONSERVANTES PARA LOS DISPOSITIVOS MULTIDOSIS

Dr. Degenhard Marx y Matthias Birkhoff

Los envases multidosis son muy utilizados para los medicamentos líquidos por su facilidad de uso y su bajo costo. Hasta ahora, la mayoría de los dispositivos de dispensación están diseñados para contener formulaciones con conservantes. En los últimos años, comenzaron a comercializarse los denominados “dispositivos multidosis sin conservantes” (“PFMD", por sus siglas en inglés) y se los utiliza cada vez más. Estos sistemas son, sin dudas, apreciados por la creciente cantidad de pacientes que sintieron molestias con las formulaciones con conservantes. Los productos sin conservantes pueden representar la vanguardia para la gestión de la vida útil de los productos establecidos. Este artículo contiene información sobre la tecnología existente que ya está disponible y puede comenzar a utilizarse.

## USO DE CONSERVANTES EN LOS PRODUCTOS MULTIDOSIS

Los dispensadores multidosis son muy utilizados para la administración de fármacos nasales, oftálmicos y dermatológicos líquidos ya que son cómodos y económicos. Para evitar la degradación del producto y prevenir la diseminación de microbios potencialmente dañinos, es necesario mantener la esterilidad del contenido, tanto durante el almacenamiento como durante el uso por parte del paciente o el consumidor. En la mayoría de los casos, este requisito se cumple mediante un riguroso procedimiento de fabricación y llenado y agregando un conservante o una mezcla de múltiples conservantes adecuados a las formulaciones. El cloruro de benzalconio (BAC) es, sin dudas, el conservante más utilizado; pero también es posible encontrar en los medicamentos tópicos tiomersal, clorhexidina, clorobutanol y feniletanol y parabenos (Freeman y Kahook, 2009).

Hay dos cuestiones generales asociadas al uso de estos conservantes, una de las cuales es la elección de los materiales. Esta es, indudablemente, una cuestión de suma importancia sólo para el fabricante. Los envases tradicionales de vidrio no interactúan con los conservantes, pero los envases y los dispositivos de dispensación plásticos, que cada vez se utilizan más, plantean algunos problemas, tales como la permeación de los conservantes a través del envase o la interacción con los materiales plásticos empleados en su fabricación. La goma también interactúa con los conservantes, pero aun así se utiliza en los sistemas de cierre que, en esos casos, deben tratarse previamente con los conservantes para minimizar la posterior captación durante el almacenamiento.

Sin embargo, el tema que sí es de interés para el paciente y el consumidor es la alta incidencia de efectos colaterales locales que se les atribuyen a los conservantes. La discusión es controversial y los estudios preclínicos y clínicos publicados no siempre son coherentes. Parece evidente que el uso de preparaciones que contienen conservantes en bajas concentraciones es bien tolerado pero, con el uso prolongado, los conservantes pueden causar efectos inflamatorios serios. Las respuestas pueden ser irritación causada por la sustancia química, hiperreactividad y verdaderas alergias (Hong y Bilory, 2009). Las autoridades alemanas (BfArM) abordaron el uso del BAC en los sprays nasales en 2003 (aviso de BfArM, 2003) e impulsaron el uso de sistemas sin conservantes para esta vía de

administración. Las autoridades europeas acaban de recomendar el uso de dispensadores multidosis sin conservantes para uso oftálmico (declaración pública de la EMEA, 2009).

Los sistemas multidosis que aceptan el uso de formulaciones sin conservantes tienen el potencial de resolver muchos de los problemas que enfrenta la industria farmacéutica (p. ej., incompatibilidades), como también otros beneficios importantes para los pacientes que necesitan tratamiento crónico. La tecnología comienza a conocerse con el nombre de dispositivos multidosis sin conservantes (PFMD por sus siglas en inglés).

Cuando se utilizan productos multidosis con conservantes o sin conservantes, existen tres vías por las cuales los microorganismos pueden ingresar al sistema:

- a través del orificio;
- a través del aire de venteo que reemplaza al líquido dispensado; o
- por ajuste insuficiente del envase/dispensador.

En las formulaciones con conservantes (que se dispensan a través de sistemas convencionales), el conservante agregado controla el crecimiento microbiano y no es necesario tomar otras medidas para impedir la invasión microbiana a través del orificio o del aire de venteo. Si la formulación no contiene conservantes, el dispositivo debe ser capaz de mantener a los microorganismos fuera del sistema.

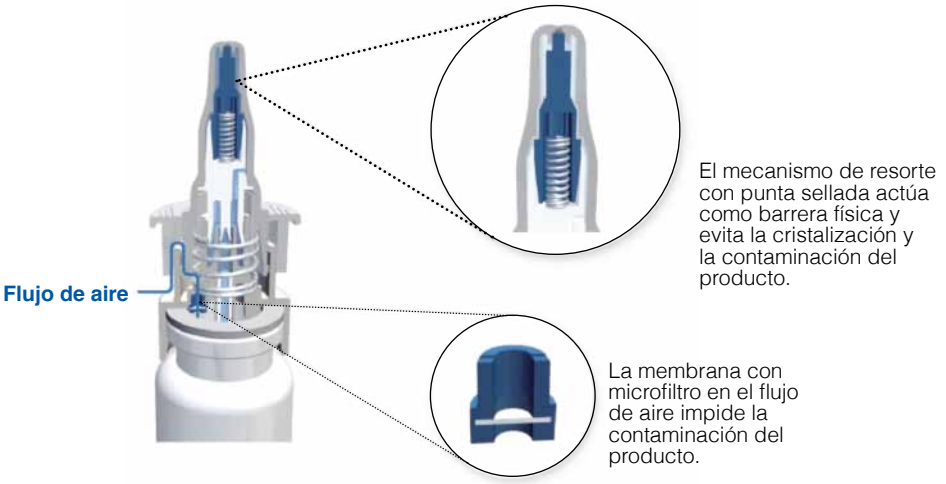



**Figura 1.** Cómo los sprays nasales multidosis sin conservantes (PFMD) mantienen a los microorganismos fuera del sistema.

DISTRIBUIDORA DELCARIBE

Químicos y materias primas para las Industrias Farmacéutica, Veterinaria y Cosmética

- Aceites esenciales
- Ácidos grasos y derivados
- Acidulantes
- Agentes humectantes
- Alcoholes
- Aminoácidos
- Antibióticos
- Antioxidantes
- Auxiliares de compactación
- Bactericidas
- Bases para cremas
- Cápsulas
- Carbomeros
- Ceras
- Colorantes
- Edulcorantes
- Emolientes
- Emulsificantes
- Envases y frascos
- Espesantes
- Excipientes
- Exfoliantes
- Extractos de hierbas
- Extractos naturales
- Filtros solares
- Fragancias finas
- Germicidas
- Herboristería
- Humectantes
- Lacas
- Lanolinas
- Minerales
- Nutrientes
- Perlantes
- Premezclas de vitaminas
- Preservantes
- Principios activos
- Sabores líquidos y en polvo
- Siliconas
- Surfactantes
- Vaselinas liquidas y solidas
- Vitaminas

Presentes en toda Centroamérica

Oficinas centrales: 1era. Calle 34-39 Zona 11, Colonia Toledo
PBX: (502) 2326-6666 • FAX: (502) 2326-6661
Sucursal: 13 Avenida 3-26 Zona 1 • PBX: (502) 2230-6239 / 2253-3926
www.distcaribe.com • info@distcaribe.com

## TECNOLOGÍAS PARA LOS DISPENSADORES MULTIDOSIS SIN CONSERVANTES

Hoy existe una serie de soluciones técnicas para mantener la esterilidad del contenido de los dispensadores multidosis. Evidentemente, el mayor riesgo de contaminación proviene del orificio, ya que puede estar en contacto con la piel y la mucosa, que suelen estar pobladas de microorganismos normalmente inocuos como también de líquidos corporales infectados. Algunos de los sistemas que se comercializan usan la actividad oligodinámica de un alambre de plata en la punta del actuador, un resorte y una bolita recubiertos de plata (Groß, 2000). Estos componentes liberan iones de plata en la formulación, que es un proceso dependiente del tiempo. El sistema logra mantener alejados a los microorganismos durante los intervalos de dosificación prolongados, aun cuando la punta esté inmersa en líquido contaminado con bacterias (Bagel y Wiedemann, 2004). Los iones de plata son muy utilizados por sus propiedades antisépticas e incluso en vendajes para heridas; es un tratamiento seguro y no se le atribuyen efectos adversos. Por supuesto, es necesario tener en cuenta una limitación general: los iones de plata pueden reaccionar con la formulación, p. ej., los iones de cloruro y formar microprecipitaciones. Este efecto puede ignorarse ya que es más relevante con intervalos de 6 a 12 horas entre cada actuación que, generalmente, no se estudian en forma rutinaria durante el desarrollo.

En consecuencia, los sistemas sin conservantes más recientes siguen un enfoque puramente mecánico para minimizar las interacciones entre las piezas del dispositivo y la formulación. Una solución técnica para evitar la contaminación a través del orificio es la denominada "tecnología de punta sellada", que puede utilizarse en las bombas de los sprays y en los goteros oftálmicos. Se coloca una válvula con un resorte directamente debajo de la abertura del orificio de la punta y no permite que los microbios migren de ninguna superficie o líquido con los que haya estado en contacto al sistema. El orificio está "sellado" cuando no se utiliza el sistema. El sello de la punta mantiene el sistema cerrado hasta que se alcance una presión definida (para los sprays es más de 3 bares) mediante la actuación del sistema. Luego, se abre el sistema y la formulación sale por el orificio con una presión superior a la necesaria para abrir la válvula. Cuando la presión cae, al término de la actuación, el sello de la punta cierra inmediatamente el orificio con un movimiento hacia afuera. De modo que no es posible que se produzca el flujo retrógrado de medicación u otros líquidos contaminados. Dependiendo del sistema de la bomba, el recorrido del líquido incluso puede estar "libre de metal", lo que significa que los resortes necesarios para la operación del dispositivo no están en contacto con la formulación.

En cualquier momento en que el líquido salga del contenedor, la presión dentro del envase baja gradualmente. Para evitar la contaminación de la formulación a través del aire de venteo, se utilizan diferentes soluciones técnicas. El método más simple es el filtrado estéril del aire de venteo por medio de filtros separados o juntas para filtros. Para las formulaciones sensibles al oxígeno, se utilizan las llamadas bolsas plegables o sistemas hundidos. Esta formulación se coloca en una bolsa especial, a prueba de microbios, que está protegida por un frasco que la rodea. Cuando se dispensa el producto, la bolsa se pliega y el contenido no entra en contacto con el aire ambiental. Algunas bombas están fabricadas de tal modo que todo el sistema es hermético y, con el uso, se genera cierto vacío (hasta -300 mbares) dentro del frasco. Estos sistemas incluso permiten un purgado con gases inertes para reducir el contenido de oxígeno en el espacio libre del envase.

Estos métodos para evitar el uso de conservantes para los dispositivos multidosis suenan complicados, pero son tecnologías ya arraigadas y maduras. Los envases monodosis sin conservantes, que en su mayoría se presentan en forma de envases con la tecnología conocida como soplado-llenado-sellado (blow-fill-seal, BFS), pueden ser una alternativa para los tratamientos breves. Las desventajas de estos sistemas se deben a la tecnología de llenado relativamente complicada, a la necesidad de sobrellenado y a la cantidad de material necesario para cada dosis. Todo esfuerzo por obtener sistemas multidosis sin conservantes es ciertamente apreciado por el número cada vez mayor de pacientes que sintieron malestar con las formulaciones con conservantes.

**Figura 2.** Las bombas para spray nasal Freepod son sistemas sin ventilación "en vacío", con tecnología de punta sellada para formulaciones sin conservantes

| Cómo prevenir la contaminación a través del orificio | |
|---|---|
| Componentes oligodinámicos en el actuador o dentro de la bomba | Orificio abierto, pero los iones de plata se liberan en la formulación, lo cual mata los gérmenes, pero puede interactuar con la formulación. |
| Tecnología de "punta sellada" | Sistema de barrera mecánica para prevenir la contaminación bacteriana. |

| Cómo prevenir la contaminación a través del aire de venteo | |
|---|---|
| Filtro estéril incorporado en el sistema de entrega | El aire de venteo de los sistemas de presión equilibrada pasa a través de filtros estériles que tienen poros de un diámetro inferior a 0,2 $\mu$m; las membranas del filtro suelen ser hidrófobas, lo cual impide que los líquidos salgan del envase a través del sistema de venteo. |
| Envase primario plegable | Son los más aptos para las formulaciones sensibles al oxígeno ya que el aire de venteo no está en contacto con el mismo; esta tecnología también permite aplicar el spray a diferentes ángulos. |
| Envase/sistema de bomba sin venteo | Este diseño de ajuste entre el frasco y la bomba impide el venteo del frasco y se alcanza un vacío de hasta 300 mbares. |

**Tabla.** Medidas/soluciones técnicas para los dispositivos multidosis sin conservantes.

**Figura 3.** La tecnología de punta sellada y el filtrado estéril del aire de venteo son características fundamentales de los sistemas de spray nasal APF.

**Figura 4.** APFplus, para administración tópica, se presenta en una versión ventilada con filtro estéril y también en una versión no ventilada con una bolsa plegable (imagen de la derecha) que permite su uso en cualquier posición.

## FRASCOS

Los frascos o los envases son parte integral de los dispositivos de entrega y también influyen en la apariencia general del producto final. Se pueden utilizar diferentes formas para diferenciar a un producto de sus competidores. En los dispositivos multidosis, es fundamental una conexión no removible entre el frasco y el dispensador. El ajuste debe ser a prueba de microbios y no se debe desconectar después del llenado. De modo que, en la mayoría

MAQUINSA
MAQUINARIA E INSUMOS INDUSTRIALES, S.A.

EQUIPO PARA EL USO EN LABORATORIOS FARMACÉUTICOS E INDUSTRIA COSMÉTICA

Ingenieria y equipos de proceso para Granulados, Lechos Fluidizados, Suspensiones, etc.
Tanques de proceso y Almacenamiento que cumplen normas GMP.
Lineas completas de proceso y de empaque, para viales, Cápsulas, Tabletas, etc.

GUATEMALA
11 Avenida 17-21, Zona 10
PBX: (502) 2201-6000
E-mail: info@maquinsacentroamerica.com

EL SALVADOR
67 Avenida Sur, Edificio No. 144, Local 3
Colonia Escalón, San Salvador
PBX: (503) 2224-3059

www.maquinsacentroamerica.com

Waukesha Cherry-Burrell
APV

de los casos, será un cierre rápido (de tipo snap on) o crimpado. Para los sistemas **"en vacío"** (sistemas sin venteo), la única opción son los frascos de vidrio.

Los frascos de vidrio tan utilizados son menos proclives a causar interacciones y brindan una buena protección a la formulación, incluso durante períodos prolongados de almacenamiento. En ocasiones, el vidrio puede influir en la estabilidad de la formulación (modifica el pH, libera trazas de metales). Esto, obviamente, depende de la calidad del vidrio, que depende de la clase hidrolítica (generalmente se utiliza vidrio clase hidrolítica I-III para los productos farmacéuticos). Las desventajas que pueden tener los frascos de vidrio son que son más pesados y que pueden romperse si se caen.

Los frascos de material plástico (por ejemplo, polietileno, polipropileno, PET) suelen usarse para sprays nasales, pero son de uso obligatorio para los goteros oftálmicos ya que se debe apretar el frasco para dispensar el producto. Es muy probable que un proveedor de bombas no fabrique estos frascos ya que se utiliza una tecnología completamente diferente. Algunas piezas de las bombas de los sprays o de los goteros se fabrican de manera bastante exclusiva por moldeado por inyección, lo cual les otorga una alta precisión. Los fabricantes de frascos utilizan un proceso llamado moldeado por soplado. El principio general es formar una pieza en bruto hueca y luego soplar el material para lograr las dimensiones finales. Los microorganismos no pueden penetrar a través de las paredes de estos frascos. La desventaja más importante de todos los frascos realizados con materiales plásticos es la evaporación y la pérdida de peso. Los materiales plásticos no son una barrera perfecta contra la evaporación de gases o agua. Este problema puede resolverse usando materiales laminados, pero son más costosos. Otro riesgo posible que debe que tenerse en cuenta: las tintas y los adhesivos de las etiquetas pueden atravesar la pared del frasco y llegar a la formulación.

Pura mecánica, pero fundamental para todos los tipos de frascos: la abertura del frasco debe quedar bien ajustada al dispositivo de entrega. Es necesario analizarlo y se deben controlar las dimensiones ya que las variaciones pueden producir filtraciones o destruir la carcasa durante el armado final. En tales casos, los microbios pueden ingresar al sistema. Para evitar estos inconvenientes, se recomienda consultar con el proveedor del sistema de dosificación, ya que estas empresas tienen experiencia en el manejo de esta interfase. El proveedor de la bomba debe estar en condiciones de recomendar una gama de frascos adecuados fabricados por proveedores que puedan ofrecer una calidad confiable. Antes de cambiar por un frasco o un proveedor de frascos nuevo, es necesario verificar previamente la compatibilidad con el dispositivo.

## PRUEBAS DE INTEGRIDAD MICROBIANA DEL DISPOSITIVO

**Aptar Pharma** desarrolló análisis para evaluar la integridad microbiana en condiciones exigentes. Estos análisis se asemejan a los métodos novedosos de los dispositivos de spray nasal multidosis sin conservante [Bommer R, 2004,Marx D, 2009] y se adaptan para los dispositivos oftálmicos [Birkhoff and Marx, 2010]. Cabe destacar que estos protocolos son muy exigentes para demostrar el correcto funcionamiento del dispositivo, incluso en condiciones extremas, y no están diseñados para imitar los análisis de estabilidad durante el uso. Por ese motivo, se eligió un germen muy ágil (Pseudomonas aeruginosa) para el análisis del sello de la punta y las minúsculas pero robustas esporas del Baccilus subtilis para la prueba de integridad del envase completo. Para brindar las condiciones óptimas para el crecimiento de los gérmenes en caso de contaminación, los dispositivos se llenan con caldo de cultivo. Las observaciones de la prueba realizada demuestran que el sistema brinda una protección confiable al contenido del frasco, incluso en condiciones extremas. Las pruebas realizadas usando medio de crecimiento no hacen que las pruebas de combinación del fármaco y el dispositivo sean obsoletas. Obviamente, un producto farmacéutico puede influir en la funcionalidad del dispositivo. Por lo tanto, **Aptar Pharma** recomienda realizar pruebas de combinación del fármaco y el dispositivo usando la formulación final.

**Figura 5.** El dispensador exprimible de uso oftálmico (OSD, por sus siglas en inglés) es un sistema recientemente lanzado para gotas oculares sin conservantes que utiliza la tecnología de punta sellada y filtrado estéril del aire de ventilación.

**Figura 6.** Los principios de la prueba de integridad de la punta sellada (TSIT, por sus siglas en inglés, izquierda) y la prueba de integridad del cierre y la ventilación (CVIT, por sus siglas en inglés, derecha) se realizan usando dispositivos llenos de medio de cultivo para demostrar la integridad microbiana de los dispositivos.

## RESUMEN

Las formulaciones farmacéuticas multiuso presentadas en envases multidosis, ¿serán sin conservantes? La respuesta no es tan fácil como parece ya que los aspectos culturales no son menos importantes que los aspectos regulatorios, las cuestiones de seguridad o los hallazgos clínicos. Sin embargo, como hoy se ve en Europa, comienza a observarse una tendencia hacia las formulaciones multidosis sin conservantes y, en consecuencia, sistemas de entrega que satisfagan las expectativas de los pacientes. Todo desarrollo de nuevos fármacos o la investigación sobre el tratamiento de la vida útil debe tener en cuenta esta importante cuestión. **Aptar Pharma** puede ofrecer una gama de dispositivos para formulaciones sin conservantes aptos para diversas indicaciones y vías de aplicación. Los sistemas ya están arraigados en el mercado y las autoridades aprecian los rigurosos análisis microbiológicos de los dispositivos. Los productos sin conservantes pueden brindar tecnología innovadora para el manejo de la vida útil de los productos existentes y será muy apreciado por la gran cantidad de pacientes que sufren los efectos colaterales de las formulaciones con conservantes. Muy probablemente, el beneficio para los pacientes mejore el cumplimiento del tratamiento.

INDUSTRIA SACRAMENTO
El mundo de la soldadura trabajados en torno

Nuestros servicios:

- Aplicacion de soldadura Sanitaria para tubería con sistema Orbital.
- Servicio de Endoscopia Industrial.
- Pasivación de equipos.
- Aplicaciones de soldadura de Aluminio, Magnesiun, Titaniun, Acero Inoxidable y Hierro Fundido.
- Modificación de maquinaria para uso farmacéutico.
- Servicio Post-Venta, Validación y documentación.

11 Avenida 35-16 Zona 3 (502) 2471-5997 / 2440-8052 inds.sacramento@hotmail.com

# HERRAMIENTAS PARA LA AUDITORÍA A PROVEEDORES DE MATERIAL DE ENVASADO

Licda. Rina Barrios
Socio fundador REDCA-BPM
Red Centroamericana de Auditores en
Buenas Prácticas de Manufactura

La implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura de acuerdo con el Informe 32 de la Organización Mundial de la Salud –OMS– en la industria farmacéutica tiene como objetivo fundamental obtener productos que reúnan las condiciones de calidad exigidas, con el fin de garantizar la seguridad, eficacia y estabilidad del medicamento.

La calidad de un producto farmacéutico se construye a través de su proceso de fabricación y depende directamente de los materiales utilizados en el proceso: materias primas y materiales de envasado.

El material de envasado se define como: "cualquier material; incluyendo el material impreso, empleado en el envasado de un producto farmacéutico, excluyendo todo envase exterior utilizado para el transporte o embarque. Los materiales de envasado se consideran primarios cuando están destinados a estar en contacto directo con el producto y secundarios cuando no lo están". (Informe 32 OMS).

El material de envasado de un medicamento cumple con las funciones de proporcionar la adecuada presentación, conservación, protección, integridad, identificación, información para su uso correcto: dosificación y administración, así como para mantener las características, físicas, químicas y biofarmacéuticas durante todo el proceso de distribución, comercialización y uso.

El material de envase primario lleva a cabo dos funciones: protección y contención, garantizando la estabilidad y seguridad del medicamento, lo mantiene aislado del medio ambiente para evitar daños causados por la luz, oxígeno y humedad, contaminación o la adulteración mal intencionada del producto. A pesar de ello, hasta 1982 la USFDA (*Food and Drug Administration*) reglamentó por primera vez el empaque de los productos farmacéuticos, debido a la muerte por envenenamiento con cianuro presente en varios envases de Tylenol.

Los materiales de envasado secundario también tienen una importancia capital, ya que son los que lo identifican e informan: explican la forma de conservación y utilización del medicamento. Cualquier error u omisión en uno de estos materiales afecta directamente la seguridad del medicamento y como consecuencia podría tener efectos nefastos en el paciente que deba consumirlos.

El comprender que el material de envasado (primario y secundario) es un componente crítico que forma parte del medicamento resalta la importancia de verificar la forma en que se fabrican, almacenan y distribuyen, por lo cual es necesario para la Industria Farmacéutica aplicar las herramientas adecuadas para evaluar a sus proveedores con el fin de determinar si este es capaz de cumplir con las prácticas adecuadas de fabricación y/o almacenamiento respecto a los requerimientos para los productos farmacéuticos.

En el país, la auditoría a proveedores de la Industria Farmacéutica no es una práctica común, y esto se debe a que la normativa utilizada para autorizar el funcionamiento de un laboratorio farmacéutico se basa en las Buenas Prácticas de Manufactura establecidas en el año 1975, en la cual solo se solicita contar con un listado de proveedores aprobados. La auditoría a proveedores se exige en el Informe 32, cuya aplicación en Guatemala queda como voluntaria (Acuerdo Ministerial No. 858-2010: Certificación de buenas

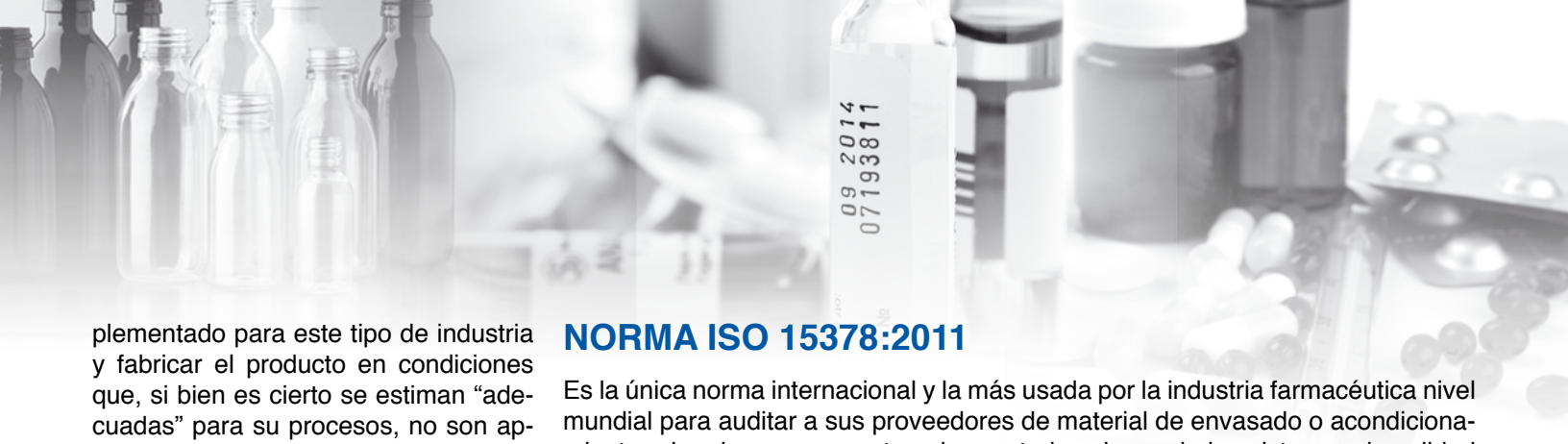
Prácticas de Manufactura de la Organización Mundial de la Salud Informe Técnico 32 (1992), a las industrias que soliciten ser certificadas).

**Para la Industria Farmacéutica:** "La selección de un proveedor debe ser una toma de decisión multicriterio, en la cual se necesitan herramientas que aporten una mejor compresión de los factores que influyen en ella, así como las preferencias existentes" (GUIA MAF 9000:2006), es por ello que no solo se debe evaluar al proveedor en base a los requerimientos logísticos y financieros como el precio y tiempo de entregas, sino que éste debe garantizar la seguridad del producto que comercializa.

La evaluación y auditorías a proveedores en el sector farmacéutico guatemalteco se ha iniciado como parte de la implementación de un Sistema de Gestión de Calidad basado en la norma ISO 9001, ya que establece en el punto 7.4.1: "La organización debe evaluar y seleccionar los proveedores en función de su capacidad para suministrar productos de acuerdo con los requisitos de la organización; deben establecerse los criterios para la selección, la evaluación y la reevaluación y deben mantenerse los registros de los resultados de las evaluaciones y de cualquier acción necesaria que se derive de ellas". La deficiencia que se encuentra en este sistema es que todos los requisitos de la norma ISO 9001 son genéricos y se pretende que sean aplicables a todas las organizaciones sin importar su tipo, tamaño ni producto suministrado, y no especifica los requisitos para los productos o servicios de acuerdo a los requerimientos de la industria farmacéutica, por lo tanto cada fabricante de medicamentos debe definir dejando en claro sus propias necesidades y las expectativas para el producto para cumplir con las prácticas adecuadas de fabricación.

La certificación ISO es una base útil para que sea capaz de demostrar que están manejando su negocio para cumplir las expectativas del cliente sobre el producto, pero es importante recordar que: "la fabricación de *packaging* (materiales de envasado) para la industria farmacéutica requiere una normativa de calidad más específica y rigurosa que la que implican las normas generalistas, que adaptándose a actividades muy diversas, cumplen una función de mínimos en muchos ámbitos". (*Emili Rabassa Padrisa, Director General de Cartonplex, S.A.*)

Algunos proveedores de material de envase (frasco plástico, frasco de vidrio, tapas, empaque secundario) de la industria farmacéutica guatemalteca tienen certificado su sistema de gestión de calidad basado en la Norma ISO 9001, lo que ha contribuido a una mejora en la calidad del producto así como atención al cliente. Sin embargo, los requisitos establecidos en las buenas prácticas de manufactura principalmente a higiene de personal y control de plagas pueden quedar fuera del sistema de gestión de calidad im



plementado para este tipo de industria y fabricar el producto en condiciones que, si bien es cierto se estiman "adecuadas" para su procesos, no son aptas para manufacturar un componente de un medicamento. En consecuencia, existe una brecha en las condiciones recomendadas de fabricación para un material usado en la fabricación de medicamentos ya que solo se les ha dado importancia a los proveedores de principios activos y excipientes a quienes sí se les exige una licencia sanitaria, dejando libre a las imprentas y litografías que proveen a la Industria Farmacéutica.

No existe una normativa específica por parte de la OMS o la entidad regulatoria en Guatemala que defina las condiciones adecuadas de fabricación para materiales de envasado, la OMS se ha enfocado hacia la auditoría de proveedores de principios activos (secciones 9.8 y 9.9 del Informe 32 OMS) por tener este el efecto terapéutico, dejando por un lado la importancia de los productores de material de envase. La Industria Farmacéutica para realizar auditorías a proveedores de esta variedad de material –primario o secundario– puede hacer uso de las herramientas internacionales específicas disponibles, como: la **Norma ISO 15378:2011: *Materiales de acondicionamiento primario para medicamentos***. Requisitos particulares para la aplicación de la norma ISO 9001 2008, con referencia a las Normas de Correcta Fabricación (NCF) y la **MAF 9000** (Material de Acondicionamiento Farmacéutico 9000): Guía de aplicación de la ISO 9001 a la fabricación de material de acondicionamiento secundario destinado a la industria farmacéutica y afines. Ambas normativas están inspiradas en un sistema de gestión de calidad basado en la norma ISO 9001, incluyendo requisitos específicos para cumplir con las prácticas adecuadas de fabricación de productos farmacéuticos.

## NORMA ISO 15378:2011

Es la única norma internacional y la más usada por la industria farmacéutica nivel mundial para auditar a sus proveedores de material de envasado o acondicionamiento primario, ya que contempla apartados claves de los sistemas de calidad específicos para la fabricación de medicamentos. Esta norma, elaborada a partir de las Buenas Prácticas de Manufactura de la Industria Farmacéutica y tomando como base la estructura de la Norma ISO 9001, complementa el Sistema de Gestión de la Calidad con los requisitos aplicables a la producción de envases primarios relacionados, como: formación en prácticas de la correcta fabricación, validación de procesos críticos, gestión de riesgos, trazabilidad de lotes, controles medioambientales, sobre todo en productos estériles (salas limpias), cualificación de instalaciones, limpieza de producto y contaminación, requisitos de materiales impresos. Fue desarrollada con la participación de expertos del sector farmacéutico y abarca las etapas de diseño, fabricación y el origen de los materiales de envase primarios para los productos farmacéuticos.

La Norma ISO 15378:2011 compensa la debilidad de los sistemas de calidad implantados únicamente bajo la norma ISO 9001 al incluir los principios de las Normas Correctas de Fabricación (NCF) en la producción y control de los materiales de acondicionamiento primario (vidrio, plástico, caucho, aluminio etc.), siendo de vital importancia para la seguridad de un paciente que usa el medicamento, debido al contacto directo de los materiales con el producto.

Esta norma tiene tres anexos específicos para el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura:

- Anexo A (normativo). Requisitos GMP para los materiales de envasado impresos. Primaria.
- Anexo B (informativo). Orientación sobre los requisitos de verificación y validación de materiales de envasado. Primaria.
- Anexo C (informativo). Guía para la gestión de riesgos para los materiales de envase primario.

La implantación de esta norma asegura que los materiales de acondicionamiento cumplen las necesidades y los requisitos de la Industria Farmacéutica.

## MAF 9000

### Guía de aplicación de la ISO 9001 a la fabricación de material de acondicionamiento secundario destinado a la Industria Farmacéutica y afines

La guía del Material de acondicionamiento farmacéutico 9000 -MAF- tiene como objeto facilitar el cumplimiento de los requisitos específicos en las Normas de Correcta Fabricación para productos farmacéuticos a los fabricantes de material de envasado o acondicionamiento secundario contiene un anexo técnico de buenas prácticas de impresión, fue elaborada en España con la participación de profesionales del Centro de Certificaciones de APPLUS y de la Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria.

La MAF 9000 describe necesidades del cliente farmacéutico y la obligación del fabricante de cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura, por lo cual debe contar con instalaciones adecuadas, personal competente y formado, procesos diseñados para evitar la contaminación cruzada y garantizar la seguridad de los productos. Pretende que el fabricante demuestre la capacidad de obtener productos conforme a las especificaciones y la evaluación de los riesgos de cada fase de la producción de los materiales, las técnicas de elaboración y control de materiales de acondicionamiento secundario, el cumplimiento de las prácticas de higiene, limpieza, vestuario y control de acceso para el personal, así como las condiciones adecuadas para minimizar el riesgo de errores y evitar la contaminación cruzada, la aparición de polvo, suciedad y en general cualquier riesgo que afecte a la calidad de los productos, tanto previa, durante, y después del proceso de fabricación.

La identificación y trazabilidad se vuelve un requisito exigible y que la empresa debe demostrar a través de los registros de calidad y durante todas las fases de la producción e incentiva mantener un nivel de orden e identificación del contenido en todas las instalaciones (almacén, producción, control de calidad, oficinas, armarios, estanterías, conducciones, etc.), con el fin de evitar errores.

El control del producto no conforme, por ser otro punto crítico del proceso de fabricación en la industria farmacéutica, dirige a evitar la contaminación cruzada y evitar la falsificación. Establece la destrucción de los productos retornados por el cliente y los relacionados con el mismo lote que aún están sometidos al control de la organización. El material que se desecha debe ser contabilizado a efectos de conciliación, con una verificación de su destino final. A menos que exista un acuerdo con el cliente, los materiales producidos en exceso (de la cantidad especificada en la orden de compra) deben ser enviados junto con la orden o eliminados como desechos.

También se establece como obligatorio el control de plagas, la empresa debe disponer de mecanismos para evitar la entrada de roedores, pájaros, insectos (rastreros o voladores) y otros animales ,y debe realizar una evaluación periódica de la eficacia de estos mecanismos.

Asimismo, recomienda que entre la organización y el cliente exista un acuerdo técnico de calidad documentado que recoja las instrucciones técnicas sobre producción y garantía de calidad que incluya:

- Requerimientos regulatorios que debe cumplir la organización. La concordancia entre la muestra conformada por el cliente y los elementos de

control de la impresión generados internamente por la organización o facilitados por el cliente.

- Lista de defectos críticos, principales y secundarios así como los respectivos AQL o NCA (nivel aceptable de calidad). Especificaciones e identificación de los embalajes que contendrá el Material de Acondicionamiento Secundario. Condiciones de paletización y de envío.
- Requerimientos de la documentación entregada (certificados de análisis, cantidad de empaque por paquete, identificación y trazabilidad, etc.)

La finalidad de la MAF 9000 es que las industrias proveedoras de materiales de envasado secundario para esta industria farmacéutica garanticen la calidad y seguridad de su producto.

También existen otras normativas para auditar proveedores de material de empaque, entre las que se encuentran:

- *PS 9000:2001 Pharmaceutical Packaging Materials – The Institute of Quality Assurance (IQA) London / Chartered Quality Institute (CQI)*: Esta norma, vigente desde 2001, está dirigida fundamentalmente a establecer un marco base de GMP para proveedores de materiales impresos y de empaque en contacto directo con los medicamentos.
- *Manual de Qualificação de Fornecedores de Material de Embalagem – Federação Brasileira de Indústria (Febrafarma), 2004* y su anterior edición del *Roteiro de Inspecao de Indústrias de Materiais de Embalagem, 1995.*

## Tendencias de las auditorías a proveedores en la Industria Farmacéutica

La auditoría realizada *in situ* a proveedores es un proceso costoso, que requiere personal capacitado y con la experiencia adecuada para emitir un dictamen respecto a la elaboración de materiales de envase con enfoque en las Buenas Prácticas de Manufactura exigidas por los productores de medicamentos, razón por la cual en México y Argentina se han desarrollado comisiones nacionales para realizar dicha actividad desde un punto de vista técnico y valedero, lo cual debería ser adoptado por la industria nacional para disminuir los costos por auditoría.

### México

Constituido desde el año 2005, el **Grupo Homologado de Validación de Proveedores (GHVP), A.C.**, está integrado por varios laboratorios farmacéuticos cuyo objetivo principal es llevar a cabo en forma conjunta la auditoría a proveedores y emitir un certificado de aprobación. El objetivo, además de reducir los costos de auditoría, es asegurar que los proveedores cuenten con la capacidad productiva, técnica, financiera, de calidad y comercial que el GHVP requiere, a fin de garantizar el cumplimiento de los compromisos adquiridos, en cuanto a calidad, el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación, niveles de servicio y costes previamente establecidos.

### Argentina:

Por medio del Programa de Armonización de Requerimientos entre Laboratorios Farmacéuticos y Proveedores se elaboró y emitió en agosto de 2006 la primera **Guía de inspección armonizada para proveedores**, que tiene como objetivo: "mejorar el nivel de calidad de los Proveedores de Materiales de Acondicionamiento (PMA) para que contribuyan significativamente a cumplimentar las exigencias que reciben los Laboratorios Farmacéuticos". Un aspecto destacado de la implementación de este fue que se analizó la posibilidad de: "tercerizar la ejecución de la auditoría de un proveedor en una institución, sin fines de lucro, dedicada a tal fin (preferentemente con especialidad en calidad) que no tenga conflictos de intereses entre las partes." "El programa fue recibido con beneplácito por parte de la mayoría de los proveedores, quienes comprendieron los beneficios que les significaba la aceptación de auditorías en conjunto para encarar racionalmente programas consensuados de acciones correctivas con el apoyo de una institución independiente especializada en Calidad". (*Lic. Mario Lisnizer*: 2006)

### Brasil

FEBRAFARMA transfiere el poder de auditar a sus proveedores de materia prima a las industrias y los obliga a mantener sus herramientas de trabajo en un lugar absolutamente controlable, lo cual se busca también aplicar a los proveedores de material de envase y servicios. (*Lauro Moretto Febrafarma*).

El proveedor de material de envase debe estar dispuesto a que la Industria Farmacéutica realice el monitoreo de la calidad del proceso por medio de auditorías y que haga observaciones para mejorar, y deberá comprender que deberá cumplir con las buenas prácticas de fabricación para satisfacer las necesidades de calidad exigidas a los productos farmacéuticos.

A la vez, deberá proporcionar certificados de análisis o de la conformidad de los productos que provea, ya que la importancia que tiene para la industria farmacéutica auditar a los proveedores de material de envasado radica en la

seguridad de la empresa, pues al establecer convenios con el proveedor se puede prevenir la falsificación de medicamentos, contaminación cruzada y sugerir mejoras al proceso con el fin de cumplir con las buenas prácticas de fabricación y almacenamiento.

## CONCLUSIÓN

En conclusión, cito: "La evaluación de desempeño del proveedor debe ser un proceso flexible, que permita evaluar las diferentes características de calidad y oportunidad de un producto o servicio prestado y la gestión de un proveedor. La empresa debe hacer seguimiento y acompañamiento a los planes de mejora que se generen de las evaluaciones hechas al proveedor y llevar control sobre toda la información generada por estos procesos, para decidir acerca de futuras negociaciones con los proveedores y la certificación" (Herrera y Osorio, 2006).

### Referencias


- Bauer, E. *Pharmaceutical packaking Handbook*. Informa Healthcare: USA: 2009.
- Informe 32: Serie de Informes Técnicos de la OMS 823. Comité de Expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Ginebra: 1992.
- ISO 900: *What does it mean in the supply chain?* http://www.iso.org/iso/iso9000-14000/iso9000/9001supchain.html
- Lisnizer, Mario. Del "*Core business*" a la "Fábrica externa": El Programa IPACE de Armonización Industria Farmacéutica El Valor de las Buenas Prácticas. (1° y 2° Entrega) http://www.fundece.org.ar/Newsletter7/del_core_business_ii.html
- MAF 9000 (Material de Acondicionamiento Farmacéutico 9000): Guía de aplicación de la ISO 9001 a la fabricación de material de acondicionamiento secundario destinado a la industria farmacéutica y afines. Edición 1ª. España: 2006.
- Norma ISO 9001:2008. Versión en español.
- Norma ISO 15378:2011: Materiales de acondicionamiento primario para medicamentos. Requisitos particulares para la aplicación de la norma ISO 9001 2008, con referencia a las Normas de Correcta Fabricación (NCF).
- Programa IPACE de Armonización de Laboratorios Farmacéuticos: Proveedores de materiales de Acondicionamiento. http://www.ipace.org.ar/ipace/contenidos/links/PAIF_Antecedentes(2).htm
- Selección de Proveedores usando el despliegue de la función de la calidad difusa. Revista EIA, ISSN 1794-1237 Número 15, p. 73-83. Julio 2011. http://revista.eia.edu.co/articulos15/art.%206%20(73-83).pdf



QUINFICA
DROGUERIA Y LABORATORIOS

*Su proveedor de materias primas*
*de origen natural*

OFRECEMOS
- Extractos de plantas medicinales: secos y líquidos (grado farmacéutico y cosmético)
- Plantas medicinales enteras y en polvo
- Elaboración de tinturas para fórmulas fitoterapéuticas
- Asesoría en formulación y desarrollo de producto nuevo natural
- Mantenemos stock de cápsulas de gelatina rígida vacía, en varios colores y tamaños

Nuevos extractos

Secos
Acerola 4:1
Ajo desodorizado 10:1
Alcachofa 10:1
Azahar 4:1
Berenjena 10:1
Damiana 4:1
Cardo mariano 8:1
Alfalfa 7:1
Hinojo 7:1
Gottu cola 10:1
Ginseng 4:1
Ginkgo biloba 4:1
Guanabana 10:1
Guayaba 10:1
Hedera helix 4:1
Hoodia gordonii 20:1
Lúpulo 4:1
Manzanilla 4:1
Melissa 10:1
Pasiflora 4:1
Pelargonio 10:1
Pimienta 95% piperinas
Resveratrol al 50%
Saw palmetto 4:1
Stevia granulado 95%
Tilo 4:1
Tong kat ali 100:1
Toronja 10:1
Tribulus terrestris al 45%

Fluidos
Bálsamo tolú 10:1
Belladona al 1%
Naranja amarga 4:1
Naranja dulce 4:1

CONTÁCTENOS, SERÁ UN GUSTO PODER ASESORARLO

39 Av. Norte y Calle Los Pinos #36A, Urbanización Universitaria Norte
San Salvador, El Salvador • PBX: (503) 2235-4125
ventas@quinfica.com • www.quinfica.com

13 Calle 1-65 zona 2 interior finca El Zapote
Guatemala, Guatemala • PBX: (502) 2380-4444
Siguenos en: Quinfica @quinfica

# DETERMINACIÓN DE CLORTETRACICLINA, OXITETRACICLINA Y TETRACICLINA EN MIEL

## POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN CON DETECCIÓN UV-VIS

Licda. María Gabriela Paniagua Cabarrús
Química
Lic. German Manuel Peralta Calito
Químico
Laboratorio de Inocuidad de los alimentos
VISAR/MAGA

Las Tetraciclinas comprenden un grupo de antibióticos que se utilizan en animales con fines terapéuticos y profilácticos. Entre los más utilizados se encuentran la oxitetraciclina (OTC), la tetraciclina (TTC) y la clortetraciclina (CTC). Existe una preocupación de la posible presencia de residuos de estos antibióticos en alimentos de consumo humano como son las carnes (músculo) de ganado bovino, porcino y ovino, en la carne de aves de corral (pollo), en camarón, en la leche y en la miel. Se realizó un estudio del contenido de las tetraciclinas (OTC, TTC y CTC) en miel proveniente de la producción artesanal de Guatemala. Se utilizó el método de Cromatografía líquida de alta resolución, utilizando un HPLC Agilent 1200 con detección DAD. Se estudiaron tres columnas cromatográficas (Eclipse Plus C18, 1.8 $\mu$m, 2.1 x 100 mm; Eclipse Plus C18 3.5 $\mu$m, 2.1 x 100mm; Eclipse Plus C18 3.5 $\mu$m, 2.1 x 150mm). Se utilizó la mezcla de dos fases para la etapa móvil del método, Fase A: acetato de amonio 0.05mM pH 3 y Fase B: acetonitrilo en diferentes proporciones, a razón de 0.2mL/min. El detector se utilizó a 375nm. La concentración que se empleó como referencia fue el Límite máximo residual reportado por Unión Europea para alimentos de origen animal, específicamente para miel, en donde se hace referencia a una concentración de 100ppb para cada una de las tetraciclinas analizadas. Los límites de detección y cuantificación encontrados fueron adecuados para detectar las cantidades máximas de tetraciclinas aceptadas (LMR) en dichas muestras. Los coeficientes de correlación de las curvas patrones de cada tetraciclina fueron lineales con coeficiente de regresión >0.99.

## INTRODUCCIÓN

Las tetraciclinas son derivados de la naftacenocarboxamida policíclica. Son antibióticos de amplio espectro, que impiden el crecimiento bacteriano mediante la inhibición de la síntesis proteica. Actuan sobre bacilos y cocos Gram (+), bacilos Gram (-) [H. *influenzae, Brucella, Legionella pneumophyla, Helicobacter pylori, Borrelia recurrentis],* así como *Rikettsia, Mycoplasma, Chlamydia* y *Spirochaetes.*

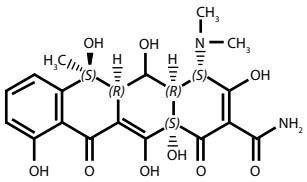
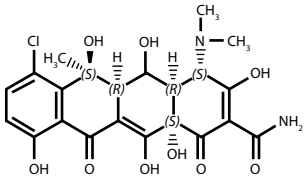
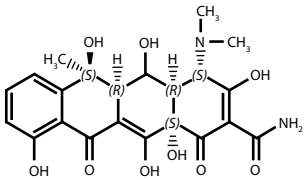
Estructuralmente poseen un esqueleto común de octahidronaftaceno, formado por cuatro anillos condensados. Las tetraciclinas son compuestos anfóteros y muchas de ellas forman sales solubles en agua, tanto con ácidos como con bases fuertes. Las sales ácidas se forman por la protonación del grupo dimetilamino unido al átomo de carbono 4 y son estables. Las sales básicas que se forman con hidróxido de sodio y potasio son inestables.

Los antibióticos se emplean con fines terapéuticos tanto en sanidad animal como humana, además de ser incluido en la alimentación de animales de abasto como promotores del crecimiento.

A pesar de su prohibición, no es infrecuente la utilización de de tetraciclinas en el mundo como medida profiláctica. Las regulaciones de la FDA para las tetraciclinas, incluyendo oxitetraciclina y clortetraciclina se establecen para proporcionar una **ingesta diaria admisible aceptable** (IDA) y de tolerancia de residuos en la miel. La IDA para residuos totales de estos compuestos es de 25 microgramos por kilogramo de peso corporal por día. Esta regulación entró en vigor a partir de abril 1 de 2008. El propósito de este estudio es desarrollar un método para un Cromatógrafo líquido de alta eficiencia con un detector de arreglo de diodos para determinar la presencia de las tetraciclinas y sus residuos de metabolitos en la miel. El método es rápido y fácil de usar. Las tetraciclinas se muestran en la Tabla 1.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se logró obtener la separación de tres moléculas de similar estructura, mediante cromatografía líquida de alta resolución. El esqueleto carbonado de las tetraciclinas nos muestra estructu-

| Nombre | CAS | ESTRUCTURA |
|---|---|---|
| Oxitetraciclina | 6153-64-6 |  |
| Clortraciclina | 57-62-5 |  |
| Tetraciclina | 60-54-8 |  |

ras casi idénticas, pero con base en las diferencias de cada una se pudo determinar que a un pH bastante ácido (obviamente tratando de mantener el pH dentro del rango de lo permitido por las casas fabricantes de las columnas utilizadas), podrían obtenerse distintas estructuras ionizadas. Obviamente al ser tan similares las estructuras los iones obtenidos se parecerán también, pero podemos inferir cierto orden de elución con base en sus pKa, por ejemplo a pH 3, como se encuentra la fase móvil, esperaríamos encontrar protonadas tanto a la tetraciclina (TTC) como a la oxitetraciclina (OTC) (pKa 3.3 y 3.55 respectivamente) y desprotonada a la clortetraciclina (pKa 2.68). Este escenario nos presenta que las especies protonadas (TTC Y OTC), presentarán menos interacción con la fase estacionaria (C18 en sílica), debido a los grupos silanoles existentes en la misma; por lo tanto presentarán tiempos de retención menores que las especies desprotonadas, que podrían tener mayor interacción con la fase estacionaria

por el mismo motivo. Basándonos en esto podemos predecir el proceso de elución de la siguiente manera: 1. Oxitetraciclina, 2. Tetraciclina y 3. Clortetraciclina. Este es el orden observado dentro de la cromatografía realizada (Figura 1).

Luego de la separación cromatográfica, el objetivo de la metodología era cuantificar a niveles de LMR (100ppb), por lo que se necesitaba elaborar una curva donde se tomara en cuenta esta concentración, se elaboraron los niveles 0ppb, 20ppb, 50ppb, 100ppb, 120ppb y 200ppb. Solamente para dos moléculas se pudo obtener una linealidad aceptable (OTC y TTC) (Figura 2) por lo que para la CTC se tendrán que realizar análisis posteriores a la metodología para poder mejorar la respuesta de dicha molécula. La linealidad obtenida se presenta desde el nivel más bajo de la curva hasta el más alto por lo que se tiene un rango bastante amplio que posibilita desenvolverse con estas dos moléculas.

El análisis en miel se realizó, elaborando muestras fortificadas al nivel de interés, en este caso a 100ppb para poder determinar la presencia o ausencia de los analitos, obviamente por tratarse de una matriz bastante compleja, tendríamos que esperar efecto de la matriz en los tiempos de retención, así como en la respuesta para cada uno de los analitos. En la Figura 3 se muestra este efecto, y se observa que los tiempos y la respuesta se mantienen lo cual hace efectiva la cuantificación de los dos analitos.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos podemos inferir que con esta metodología podemos realizar la identificación de TTC, OTC Y CTC, pero solamente lograr la cuantificación de OTC Y TTC, tomando en cuenta que los métodos utilizados para la determinación de tetraciclinas en medicamentos se encuentran en un rango de 9000 a 450000ppb , el nivel de concentración estudiado en este método además de abarcar el LMR, presenta un paso hacia concentraciones de residuos y trazas que no presenta informes en el país.

Tetraciclina: FM: A: acetato de amonio 0.05M pH 3/ACN (7723) B: ACN relación fase móvil: A/B 95/5. C18 1.8 um, 375 nm. 0.2 mL/min

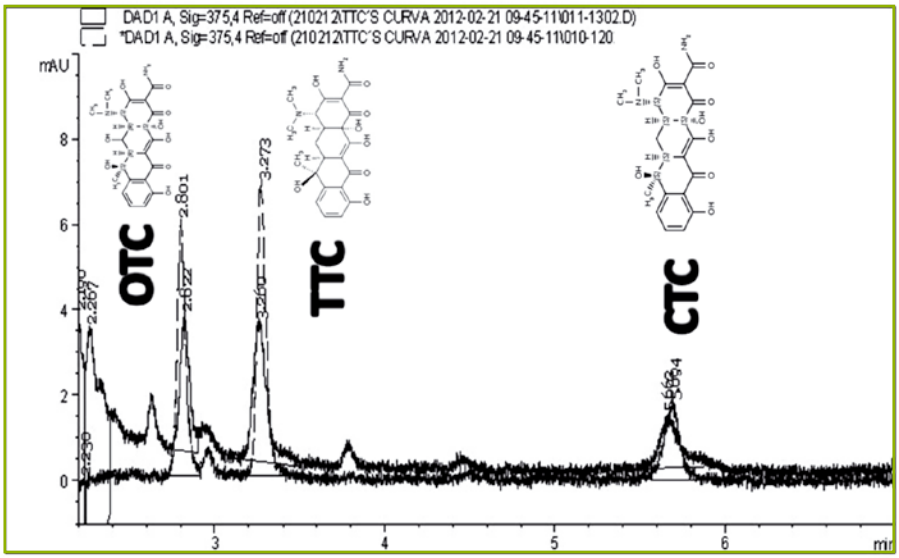
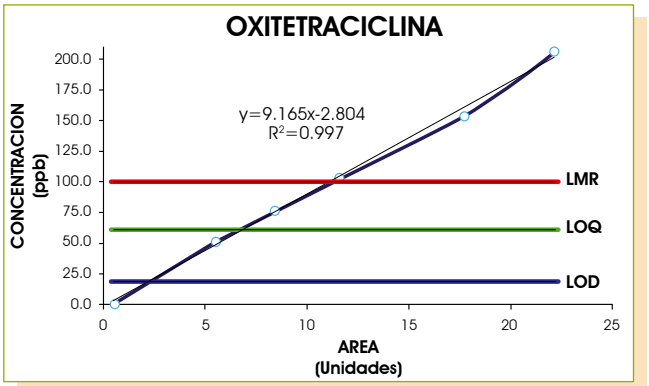



**Figura 1.** Mezcla de Estándares de Tetraciclinas a 100ppb. Orden de elución de las moléculas de tetraciclina.



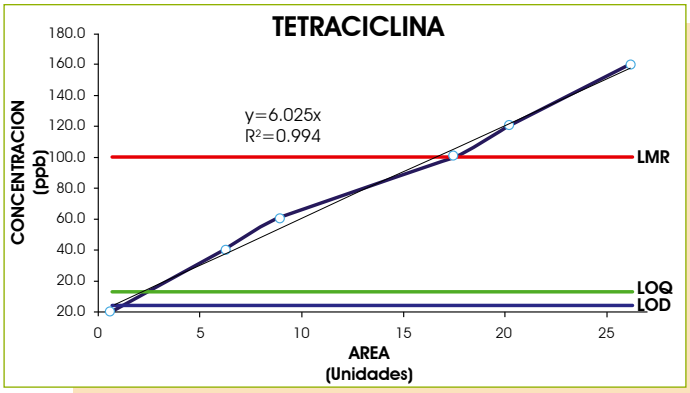




**Figura 2**. Curva de calibración TTC Y OTC de 0 a 200ppb.

Es necesario que los laboratorios guatemaltecos tomen la decisión de prestar el servicio de control de calidad a los alimentos producidos en el país y hacer que la cultura de la “inocuidad alimentaria” sea una de las fortalezas en la producción agroalimentaria, tanto como una oportunidad de mercado al exterior, como la obligación de proveer seguridad alimentaria a todos los guatemaltecos.

Tetraciclina: FM: A: acetato de amonio 0.05M pH 3/ACN relación
fase móvil: A/B 95/5. C18 1.8 um, 375 nm. 0.2 mL/min

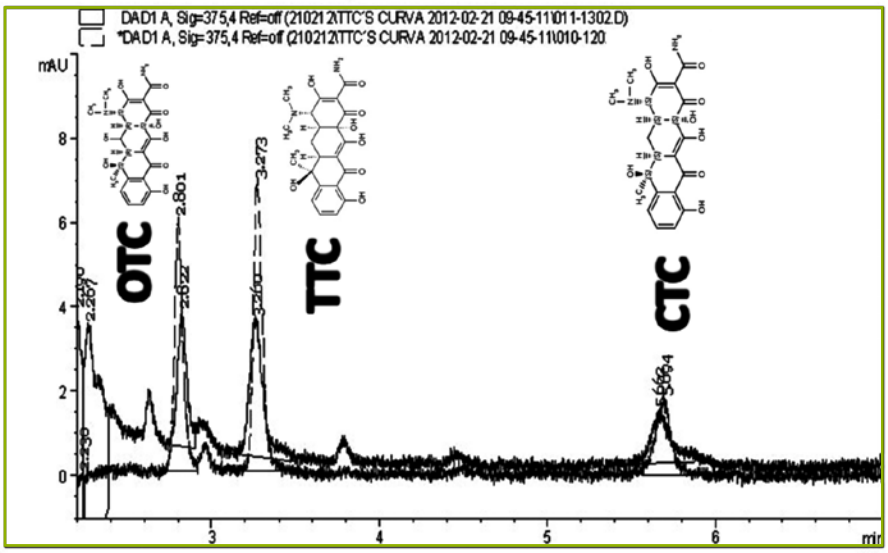



**Figura 3**. Efecto matriz durante el análisis.

## Referencias bibliográficas


- A. Escobar, Yuleivys Oliva, María Antonia Abeledo, E. Vega y V. Cedeño. “Determinación de clortetraciclina en pienso por cromatografía líquida de alta resolución". Dirección de Salud y Producción Animal, Centro Nacional Sanidad Agropecuaria (CENSA), Apartado 10, San José de las Lajas, La Habana, Cuba.
- Chen-Hao Zhai and Yun Zou. *“Determination of Tetracyclines in Chicken by Solid-Phase Extraction and High-Performance Liquid Chromatography”. Agilent Technologies* Co. Ltd. 412 Ying Lun Road. *Waigaoqiao Free Trade Zone.* Shanghai, 200131 China
- Yanyan Fang, Hao Zhai, and Yun Zou. *“Determination of Multi-Residue Tetracyclines and their Metabolites in Milk by High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry”. Agilent Technologies (Shanghai),* Co. 412 Yin Lun Road 200131 China. Jerry Zweigenbaum. *Agilent Technologies, Inc. 2850 Centerville Road Wilmington, DE 19809 USA.*

*Drug Bank http://www.drugbank.ca/drugs/DB00759*
*USP 32 Assay Tetracicline*

# MICOBACTERIAS DE CRECIMIENTO RÁPIDO

## Y SU ASOCIACIÓN CON DIVERSAS PATOLOGÍAS EN GUATEMALA

Dra. Heidi Elke Logemann
Química Bióloga
Laboratorio Clínico Mícológico Candelaria

## INTRODUCCIÓN

Las micobacterias son bacilos alcohol-ácido resistente que se caracterizan por ser inmóviles, aerobios no esporulados y presentan una pared celular rica en lípidos (ácidos grasos) por lo que su superficie es hidrofóbica, lo que las hace capaces de tolerar los desinfectantes. Son resistentes a compuestos organomercuriales, cloruros, formaldehido al 2% y glutaraldehido alcalino, que son los desinfectantes más utilizados, lo cual favorece la permanencia de estas bacterias en diferentes materiales de uso hospitalario y que entran en contacto con los pacientes [1, 3].

El género *Mycobacterium* es el único género de la familia Mycobacteriacea. Son causantes de diferentes enfermedades en las que se incluye la tuberculosis, siendo *M. tuberculosis* su agente causal.

En los últimos años se ha observado un incremento en patologías vinculadas con las micobacterias no tuberculosas, en el se incluyen las de crecimiento rápido.

Existen aproximadamente 70 especies de micobacterias de crecimiento rápido. Las especies no pigmentadas están compuestas de 11 especies entre las que se encuentra el grupo de *Mycobacterium fortuitum.* [1]

Estos microorganismos son considerados patógenos oportunistas, son saprofitos presentes en la tierra y el agua, y se les asocia con agua de chorro. Las tres principales especies de importancia clínica son *M. fortuitum, M. chelonae y M. abscessus.* [3]

El primer caso informado, fue en un paciente que presentaba múltiples abscesos en la piel y tejido blando de las extremidades inferiores, siendo el causante *M. abscessus.* [6]

Las infecciones en las que se han visto involucradas estas especies iniciaron después de procedimientos quirúrgicos, en pacientes recibiendo tratamientos con esteroides por largos períodos, en trasplantes de órganos, heridas, uso de catéteres y recientemente se han visto casos como consecuencia de procedimientos cosméticos como liposucción, mamoplastías e incluso a consecuencia de procedimientos en salones de pedicura y manicure, acupuntura, mesoterapia, inyecciones de diferentes productos farmacéuticos, medicación homeopática, etc. [4, 5, 7, 9.]

La infección cutánea diseminada incluye principalmente a *M. fortuitum* y a *M. chelonae.* [3] En los casos de infecciones a nivel de huesos y articulaciones, se asocia con especies del grupo de *M. fortuitum*, en el que están especies recientemente descritas como *M. houstonense*, *M. boenickei* y *M. setense.* [7] Infecciones crónicas a nivel pulmonar también se registraron en pacientes no fumadores, de

*Cultivo de Loewenstein jensen*

edad avanzada y con historia de bronquiectasis en los que *M. abscessus* es el causante de la mayoría de casos. A nivel del sistema nervioso central (SNC) se ha relacionado con *M. fortuitum.* [10]

Estas especies de micobacterias crecen durante un período que va de los tres a los siete días, tanto en el medio de Lowenstein Jennsen como en los medios de Agar Sangre y Mueller Hinton. La identificación se basa en producción de arylsulfatasa, tolerancia frente a cloruro de sodio al 5% , actividad de la reducción de nitratos y utilización de hierro, resistencia o no frente a un disco de polimixina B. La identificación molecular es la forma más exacta

para establecer la identidad de estos microorganismos.[8] La identificación por métodos moleculares permite establecer similitudes y/o diferencias entre las diferentes especies, además de evidenciar la existencia de nuevas.

En las lesiones en piel, clínicamente se pueden presentar múltiples nódulos, fístulas con abundante material purulento.

En el caso de infección urinaria, uno de los principales signos para sospechar de la existencia de una infección a este nivel es la presencia de hematuria crónica, además de infecciones urinarias a repetición, pero principalmente la hematuria.

## DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

Se hizo una revisión de los casos diagnosticados durante 7 años y se encontraron 12. Todos en mujeres de 28 a 70 años de edad:

- 2 infecciones urinarias
- 1 mamoplastía
- 7 consecuencia de liposucción
- 1 por uso de hilo ruso
- 1 posible piquete de insecto

## ESTUDIO MICROBIOLÓGICO

A todas las muestras, tanto orina como material purulento, se les hicieron coloraciones de Gram y Kinyoun. En esta última se pudo establecer la presencia de bacilos alcohol-ácido resistente. También se hicieron cultivos para determinar la presencia de otro tipo de bacterias, pero fueron negativos a las 48 horas de incubación.

En todos los casos, las colonias de las micobacterias crecieron antes de los 7 días en diferentes medios, tanto Lowenstein Jennsen como en Agar Sangre y Agar Mueller Hinton. Las colonias no fueron pigmentadas, todas tenían apariencia pastosa, color crema, con superficie lisa, opaca y otras brillantes.

Para establecer la identidad de las cepas se les hicieron pruebas específicas: producción de arylsulfatasa, tolerancia frente a cloruro de sodio al 5% , actividad de la reducción de nitratos y utilización de hierro y resistencia frente al disco de polimixina B.

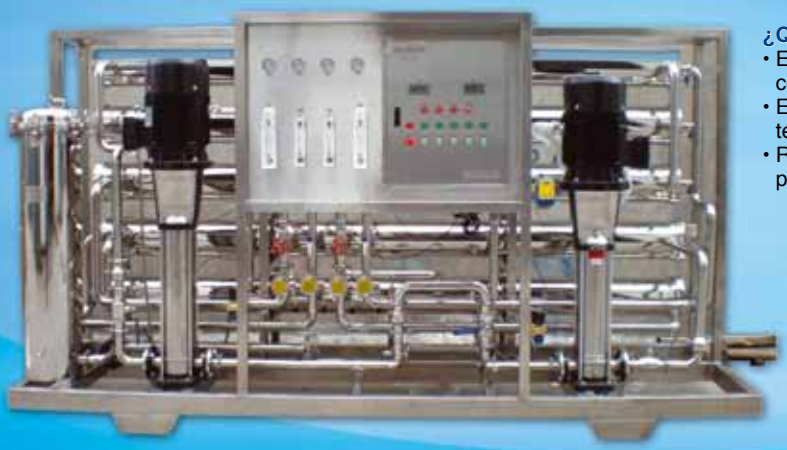
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De las 12 cepas estudiadas, tres correspondieron a *M. fortuitum*, 2 a *M. chelonae* y 2 a *M. abscessus*. Las cepas restantes se informaron como pertenecientes al complejo *M. fortuitum*, ya que los resultados con las diferentes pruebas no fueron concluyentes. Estos resultados son comparables con lo que ocurre en otras partes del mundo, y que van en aumento.

Km. 19.5 carretera a San José Pinula, Centro Comercial Pinabetes,
local 19, segundo nivel, Guatemala
Tel/fax: 66418375 y 66418376
www.studiosolution.net • www.arecov.com

σ/σ
Soluciones Especializadas, S.A.
Apoyo a la industria Farmacéutica, Cosmética y Alimenticia

Producción de agua grado farmacéutico



¿QUIÉNES SOMOS?
Somos un equipo altamente capacitado en los procesos productivos de la industria farmacéutica, dispuesto a asesorar y apoyar en implementación, ampliación y resolución de necesidades en líneas de producción.

¿QUÉ LE OFRECEMOS?
- Equipo nuevo de producción y empaque para la industria farmacéutica, cosmética y alimenticia.
- Equipo para laboratorio: disolutores, durómetros, friabilizadores, desintegradores, etc.
- Repuestos y servicio de mantenimiento local para la maquinaria y equipo que representamos.

Accesorios

OTRAS REPRESENTACIONES

REPRESENTANTE DE MAQUINARIA Y EQUIPO
Shanghai Jiangnan Pharmaceutical Machinery:
http://en.chinajiangnan.com

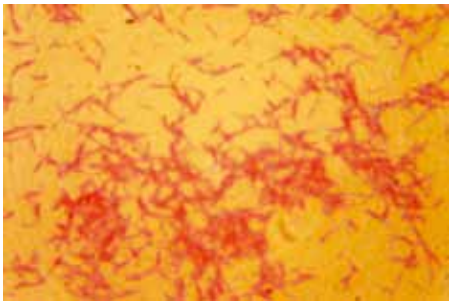
DETECTORES DE METALES
Segman, S,A
www.segman.com

INSUMOS PARA ÁREAS LIMPIAS
Uniformes para estériles, tapetes bacteriostáticos, contadores y muestreadores de partículas.
Esensa, S,A.
www.esensa.com.mx

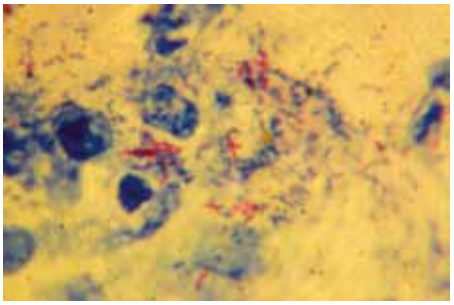
ACERO INOXIDABLE
Arecov, S.A.
www.arecov.com

Quizá, algunos casos quedan sin un diagnóstico correcto debido a que en el diagnóstico inicial no se piensa en la existencia de un problema asociado a micobacterias por lo que en los análisis microbiológicos que se realizan no se investiga la presencia de estos microorganismos.

Las lesiones que se observan en los diferentes pacientes no son característicos de un proceso en el que se involucran micobacterias, por lo que la historia clínica es muy importante, así, si una paciente inicia un proceso granulomatoso, fistuloso post mamoplastía o liposucción debe investigarse presencia de este tipo de microorganismos. El problema es en las lesiones cutáneas iniciadas por un pequeño traumatismo, ya que en estos casos también debe investigarse otras patologías como esporotricosis o micetomas, además de un proceso bacteriano, y tener presente que estas bacterias son de crecimiento lento (menor de 7 días) comparadas con bacterias comunes (24 – 48 horas). Otro problema que dificulta el diagnóstico es en aquellos pacientes que sin un análisis de laboratorio previo son tratados con diferentes antibacterianos, muchos de ellos de amplio espectro, lo que complica la demostración de la micobaceria a través de coloraciones y/o cultivos, ya que estas son susceptibles a aminoglucósidos, amikacina, imipenem, claritromicina, azitromycina, linezolid, minociclina, etc., pero que deben utilizarse por períodos prolongados, hasta seis meses o más, y al ser utilizados por períodos cortos inician la reducción de las bacterias pero no las eliminan totalmente.[2]



Coloración de Kinyoun directamente del cultivo.



Coloración de Kinyoun.

Crecimiento en Agar Sangre.

Lesión post-liposucción.

Lesiones por posible piquete de insecto.

**Referencias**


1. Brown-Elliott, B.A. and R. J. Wallacse jr. 2002. Clinical taxonomic status of pathogenic non-pigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. Clin. Microbiol. Rev. 15: 716 – 746
2. Brown-Elliott, B. A., et al. 2001. Successful treatment of disseminated Mycobacterium chelonae infection with Linezolid. Clin. Infect. Dis. 33: 1433 – 1434
3. Falkinham, J. O. , 2003. The changing pattern of non-tuberculosus mycobacterial diseases. Can. J. Infect. Dis. 14: 281 - 286
4. Furuya, E. Y., et al. 2008. Outbreak of Mycobacterium abscessus wound infections among lipotourist from the United States who underwent abdominoplasty in the Dominican Republic. Clin. Infect. Dis. 46: 1181- 1188
5. Meyers, H., et al. 2002. An outbreak of Mycobacterium chelonae infection following liposuction. Clin. Infect. Dis. 34: 1500 – 1507
6. Moore, M., and J. B. Frerichn, 1953. An unusual acid Fast infection of the Knee with subcutaneous abscess-like lesions of the gluteal region: report of` a case study with a study of the organism Mycobacterium abscessus. J. Investig. Dermatol. 20: 133 – 169.
7. Regnier, S., et al. 2009. Clinical Management or rapidly growing mycobacterial cutaneous infections in patients after mesotherapy. Clin. Infect. Dis., 49: 1358 – 1364
8. Sampaio J. L., et al. 2006. Application of four molecular typing methods for analysis of mycobacerium fortuitum Group stains causing post-mammoplasty infections. Clin. Micribiol. Infect., 12:142 – 149
9. Van Dissel, J. T. and E. J. Kuij Per, 2005. Rapidly growing mycobacteria: emerging pathogens in cosmetic procedures of the skin. Clin. Infect. Dis. 49: 1365 – 1368.
10. Wallace, R. J. Jr. 2004. Infections due to non-tuberculous mycobacteria, 461 – 478 in W. M. Scheld, R. J. Whitley and C. M. Matta. Infection of the central nervous system, 3rd, ed. Lippincott William & Wilkins, Philadelphia, P.A.

Tableteadora Kilian TX 30

Mezclador y granulador TK-Fielder PMA 300

Llenadora de supositorios y óvulos

Sellador de supositorios y óvulos

Llenadora de cápsulas Ima AZ40

**CONSULTEN NUESTRO SITIO**
**www.intisrl.net**

Blistera Klocner

Llenadora para Viales Groninger

Tableteadora Courtoy

Lecho fluido Aeromatic S3

Mezclador de bins de 900 kg

Quadro Comil U20

Mezclador de bins de 900 kg

Molino coloidal puk

Estuchadora para blisters Marchesini MA255

Etiquetadora PMR Modelo 3010

Italia

E-mail: inti@intisrl.it

**INTI-INTIMAC** tienen el agrado de presentar a la Industria Farmacéutica Guatemalteca una selección de equipos EUROPEOS reacondicionados pero en perfectas condiciones y con garantía. Todos los equipos son inmediatamente disponibles junto con muchos otros cuya lista y características podrán solicitar a nuestro Agente exclusivo

ALFA INTERNACIONAL

Lic. Edmundo Gereda
Tel/Fax: ( 502 ) 2439 2672
E-mail: eagereda@gmail.com

**INTI - INTIMAC**
Vía XXV Aprile No. 8
21O54 Fagnano Olona
(Varese) Italia
TEL. 0039-0331 1693557/8
E-mail: inti@intisrl.it
Fax: 39-0331-1693554

Gracias a los precios absolutamente competitivos y a las características de los equipos presentados y que vienen de las mas prestigiosas Industrias Farmacéuticas Internacionales, vuestra empresa tendrá la posibilidad de renovar sus maquinarias o entrar a producir nuevas formas y presentaciones farmacéuticas y con un costo muy accesible.
Tenemos también maquinas nuevas (línea completa de etiquetadoras, llenadoras de líquidos, llenadoras de óvulos y supositorios) con prestaciones y precios muy competitivos.

**CONSULTENOS ENCONTRARÁ LO QUE ESTA BUSCANDO!!!!!!**

Llenadora de cápsulas Zuma con cargador

Llenadora para jeringas prellenadas Corima

Autoclave Wesa

**www.intisrl.net**

**AGENCIAS MALDONADO**

**AMD ENVASES**
32 calle 7-51 zona 11, Colonia Las Charcas
Guatemala, Guatemala, C.A.
PBX: (502) 2321-9000
Fax: (502) 2476-2137

**AMD COSMÉTICOS**
8ª. Avenida 3-72 zona 1
Guatemala, Guatemala, C.A.
PBX: (502) 2220-5898
E-mail: ventasamd@amdenvases.com
www.amdenvases.com

26-27

**AGENCIAS MOELLER, S.A. (GUATEMALA)**
Empresarial Gran Plaza, Km 14.5
Carretera a El Salvador, ofibodega No. 206,
Puerta Parada, Guatemala, C.A.
PBX / FAX: (502) 6685-2480
Contacto: Lic. Juan Carlos Pinto
E-mail: jcpinto@agenciasmoeller.com
www.agenciasmoeller.com

**AGENCIAS MOELLER, S.A. DE C.V. (EL SALVADOR)**
3ª. Calle poniente No. 5224,
Local No. 11, Col. Escalón, San Salvador,
El Salvador, C.A.
Tel. (503) 2264-0653
www.agenciasmoeller.com

**AGENCIAS MOELLER (NICARAGUA)**
San Marcos Carazo - Del cementerio
1 c. al este, Nicaragua, C.A.
Tel. (505) 2535-2230
www.agenciasmoeller.com

5

**BIOGENERIS**
14ª. av. 19-50 zona 4 de Mixco, Condado El Naranjo, Ofibodegas San Sebastián, Bodega # 17
Guatemala, Guatemala, C.A.
PBX: (502) 2435-2626
FAX: (502) 2435-2605
Contacto: Ing. Ramón Caballeros
E-mail: ramonc@biogeneris.com
www.biogeneris.com

13

**CODIRSA**
15ª Avenida B 11-72 zona 11, Miraflores 2
Guatemala, Guatemala, C.A.
Tels. (502) 2474-2571 / 2474-4017
(502) 5205-2161 / 5003-4904
www.codirsa.com

11

**COLABORACION ELECTRICA**
Tels. (502) 2440-8573 / 2477-3467
Celular: (502) 5352-7776
Contacto: Armando Murga Peña
E-mail: armurga@gmail.com

51

**CONSULTORIA Y TECNOLOGIA AMBIENTAL, S.A. MÉXICO Y CENTROAMÉRICA**
Tels. (502) 2431-8102 / 2434-7780 / 2431-8103
E-mail: enquire@cta-consultoria.com
www.cta-consultoria.com

15

**DISTRIBUIDORA DEL CARIBE, S.A.**
**Oficinas centrales:** 1era. Calle 34-39 Zona 11,
Colonia Toledo
Guatemala, Guatemala C.A.
PBX: (502) 2326-6666
FAX: (502) 2326-6661
**Sucursal:** 13 Avenida 3-26 Zona 1
PBX: (502) 2230-6239 / 2253-3926
E-mail: info@distcaribe.com
www.distcaribe.com

29

**EMPAFARMA, S.A.**
10ª. avenida 17-34 zona 1
Guatemala, Guatemala, C.A.
Tels. (502) 2230-3288 - 2221-2583
Fax: (502) 2221-2672
E-mail: empafarmasa@intelnet.net.gt
edwinvs@itelgua.com
sergiorod@itelgua.com

17

**ENVASES COMERCIALES (ENVASA), S.A.**
**San José Costa Rica**
Tel. (506) 2223-5455
Fax: (506) 2256-1252
**Distribuciones MyR**
**Guatemala, Guatemala, C.A.**
Tel. (502) 2335-5442
Fax: (502) 2431-8724
E-mail: distribucionesmyr@gmail.com
www.envasa.com

21

**REPRESENTACIONES DE CENTROAMÉRICA, S.A. (GUATEMALA)**
31 calle 14-11, zona 5,
Guatemala, Guatemala, C.A.
PBX: (502) 2381-3030
Fax: (502) 2381-3070
E-mail: main@recasa.net
www.recasa.com.gt

**REPRESENTACIONES DE CENTROAMERICA, S.A. (EL SALVADOR)**
MAEM, S.A. de C.V.: Condominio
Olímpico, Local # 38 Ave. Olimpica y 73
Ave. Sur, Colonia Escalón
San Salvador, El Salvador, C.A.
PBX: (503) 2211-9537
Fax: (503) 2211-9538
E-mail: martina@recasa.net
www.recasa.com.gt

52

**FLEXAPRINT, S.A.**
Avenida Las Rosas, lote No. 123, Jardines de San Lucas IV
San Lucas Sacatepéquez
Guatemala, Guatemala, C.A.
Tels. (502) 7830-8118 / 7830-8174 / 7830-3610
Fax: (502) 7830-7891
E-mail: hgb@flexaprint.com
www.flexaprint.com

19

**HANNA INSTRUMENTS GUATEMALA**
13 Avenida 2-81 A Zona 15,
Colonia Tecún Umán
Guatemala, Guatemala, C.A.
Tels. (502) 2369-7165 / 2369-5588
E-mail: hannaguatemala@hannainst.com.gt
www.hannainst.com.gt

35

**INDUSTRIAS SACRAMENTO**
11 Avenida 35-16 zona 3
Guatemala, Guatemala, C.A.
Tels. (502) 2471-5997 2440-8052
E-mail: inds.sacramento@hotmail.com

33

**ALFA INTERNACIONAL GUATEMALA**
Contacto: Lic. Edmundo Gereda
Tel/Fax: (502) 2439-2672
E-mail: eagereda@gmail.com

27

# Guía de anunciantes

**IRPE**
**GUATEMALA**
0 calle 2-08 Colonia El Bosque
San Miguel Petapa
Guatemala, Guatemala, C.A.
PBX: (502) 5331-4491 / 6679-1449
E-mail: irpepisosepoxico@hotmail.com
v.aguilarb@yahoo.com
Contacto: Leovigildo Reyes Onofre

**IRPE**
**MÉXICO**
Río Lerma Manzana #56 lt. 14,
Colonia La Prensa Ecatepec
Edo. de Méx. c.p.55509
Cel: 55-30-52-76-31
(01-55) 2234-1139 / 2234-9209

23

**MAQUINARIA E INSUMOS INDUSTRIALES, S.A. (Guatemala)**
11 Avenida 17-21, Zona 10
Guatemala, Guatemala, C.A.
PBX: (502) 2201-6000
E-mail: info@maquinsacentroamerica.com

**MAQUINARIA E INSUMOS INDUSTRIALES, S.A. (El Salvador)**
67 Avenida Sur, Edificio No. 144,
Local 3, Colonia Escalón
San Salvador, El Salvador, C.A.
PBX: (503) 2224-3059
www.maquinsacentroamerica.com

31

**MILLENIUM PRODUCTS DE GUATEMALA,S.A.**
23 Avenida 15-35 zona 10
Guatemala, Guatemala, C.A.
Tel. (502) 2385-6650 / 54
Fax: (502) 2333-5672
E-mail: mrodriguez@oadmin.com
www.filmtex.com

43

QUIFACO S.A.

**QUIFACO, S.A.**
17 Av. 2-37 zona 4 de Mixco,
Colonia Valle del Sol,
ofibodegas Zaragoza 1, Bodega 9
Guatemala, Guatemala, C.A.
PBX: (502) 2432-0108
FAX: (502) 2431-2458
E-mail: info@quifaco.com

37

**QUÍMICA UNIVERSAL**
2ª. Calle 3-20, zona 1, Centro Histórico,
Guatemala, Guatemala, C.A.
PBX / FAX: (502) 2220-1040
E-mail: qudecasa@itelgua.com
Ventas: ventas@quimicauniversalcasa.com
www.quimicauniversalcasa.com

3

**QUINFICA (GUATEMALA)**
13 calle 1-65 zona 2, interior finca
El Zapote,
Guatemala, Guatemala, C.A.
PBX: (502) 2380-4444
Fax: (502) 2288-7621
E-mail: ventas@quinfica.com
www.quinfica.com

**QUINFICA (EL SALVADOR)**
39 Av. Norte y Calle Los Pinos · 36 A,
Urbanización Universitaria Norte
San Salvador, El Salvador, C.A.
PBX: (503) 2235-4125
E-mail: ventas@quinfica.com
www.quinfica.com

39

**QUIRSA (GUATEMALA)**
Km 19.3 Carretera al Pacífico, lote 5,
zona 4, Villa Nueva
Guatemala, Guatemala, C.A.
PBX: (502) 6630-5353
Fax: (502) 6630-7380
E-mail: info@quirsa.com
www.quirsa.com

**QUIRSA (EL SALVADOR)**
6ª. Calle Oriente y 3ª Avenida Sur No. 3-9
Santa Tecla, La Libertad
El Salvador, C.A.
PBX: (503) 2228-8000
Fax: (503) 2287-2573
E-mail: jeffrey@telesal.net
www.quirsa.com

**QUIRSA (REPÚBLICA DOMINICANA)**
Calle San Francisco de Asís No. 24
Alma Rosa Primera Santo Domingo Este
Santo Domingo, República Dominicana
Tel. (809) 788-1600 / (809) 594-1289
Fax: (809) 788-0884
E-mail: contabilidadquirsard@hotmail.com
www.quirsa.com

24-25

RECUBRIMIENTOS INDUSTRIALES Y COMERCIALES, S.A.
Nosotros somos expertos y
*Lo tenemos cubierto!*

**RECINCO (RECUBRIMIENTOS INDUSTRIALES Y COMERCIALES, S.A.**
Guatemala, Guatemala, C.A.
Tels. (502) 2437-7939 / 2432-9426 /
2437-8330 / 2385-1566 /
2385-1487
E-mail: ventas@recinco.com
www.recinco.com

41

**SOLUCIONES ESPECIALIZADAS, S.A.**
Km. 19.5 Carretera a San José Pinula,
Centro Comercial Pinabetes, local 19,
segundo nivel.
Guatemala, Guatemala, C.A.
Tel./Fax: (502) 6641-8375 / 6641-8376
www.studiosolution.net

45

**THERMOPLASTICA, S.A.**
32 calle 5-60 zona 3,
Guatemala, Guatemala, C.A.
Tel. (502) 2475-3311 al 14
Fax: (502) 2475-3309
E-mail: ventas@thermoplastica.com
www.thermoplastica.com

7

*Excelencia que trasciende*

**UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA**
Departamento de Química Farmacéutica
Tels. Directos (502) 2368-8330 / 2368-8339
Tels. (502) 2369-0791 al 95 / 2364-0336 al 40 Ext. 382 ó 383
E-mail: erolando@uvg.edu.gt / dqfarma@uvg.edu.gt
www.uvg.edu.gt

9

Diseño e impresión
Visualine
Sociedad Anónima

# Rotulación e Identificación
## de áreas y procesos

Carteles de seguridad fijos, con indicaciones de advertencia, peligro, obligación de uso, avisos, etc. con textos y pictogramas normalizados ó de acuerdo a su necesidad.

**Bases en placas rígidas:**
- PVC espumado de 3 y 5 mm
- Acrílico de 3 y 5 mm

Placas transparentes ploteadas en vinilo de color.

Diseños, medidas y colores a pedido según requerimiento.

Teléfonos: (502) 4149-7633 / 4149-7634
Correo electrónico: visualine.gt@gmail.com / www.visualine.com.gt

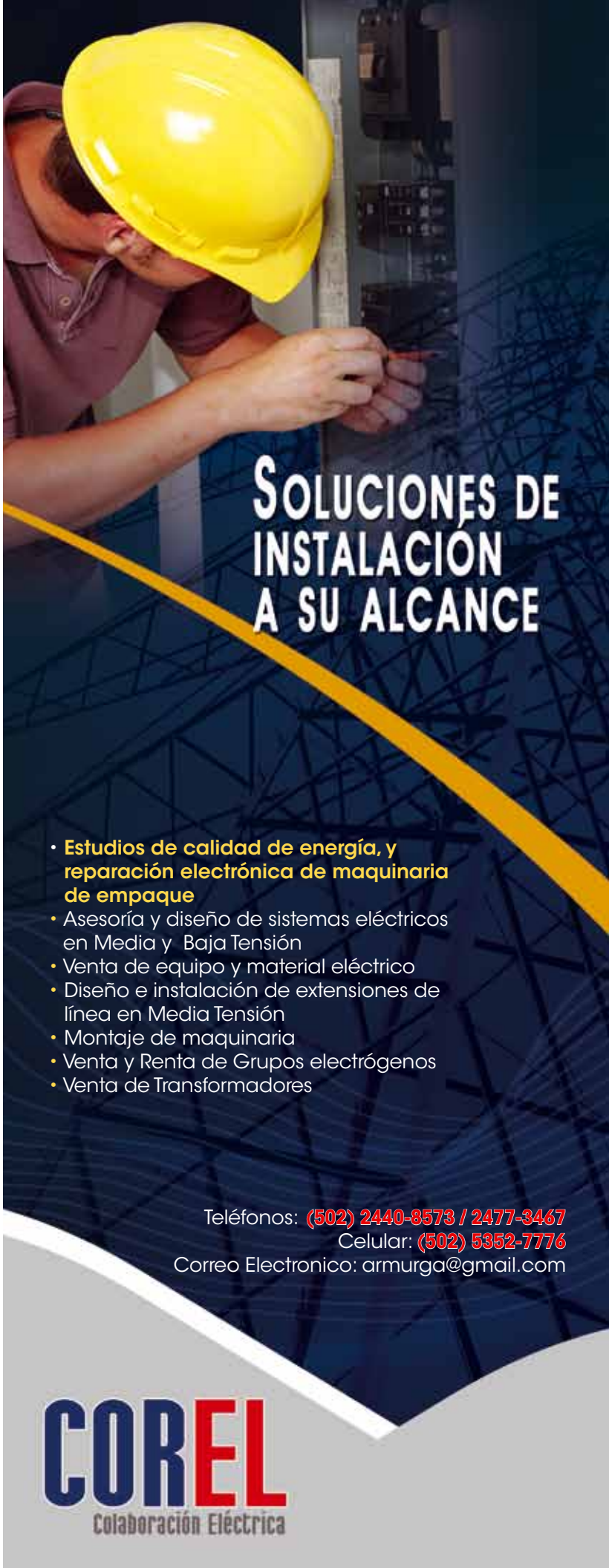
# TELÉFONOS de Interés

| | |
|---|---|
| Centro de Documentación y Biblioteca (CEDOBF) | **2476-9880** |
| Centro Guatemalteco de Información y Asesoria Toxicológica (CIAT) | **2230-0807** |
| Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos (CEGIMED) | **2230-0184** |
| | **2230-0539** |
| Centro de Toxicología | **2232-0735** |
| | **2251-3560** |
| Colegio de Químicos y Farmacéuticos de Guatemala | **2369-3676** |
| Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONCYT) | **2230-2664** |
| Diario de Centroamérica | **2414-9600** |
| Escuela de Biología | **2476-9856** |
| Escuela de Nutrición | **2476-9892** |
| Escuela de Química | **2476-7728** |
| Escuela de Química Biológica | **2418-9413** |
| | **2476-9868** |
| Escuela de Química Farmacéutica | **2476-7025** |
| Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia (Recepción): | **2443-9522** |
| Farmacia Universitaria: | **2443-9662** |
| | **2476-9603** |
| Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) | **2412-1224** |
| Instituto de Investigaciones Químicas y Biológicas (IIQB) | **2476-9844** |
| Instituto Nacional de Ciencias Forences de Guatemala (INACIF) | **2327-3100** |
| Instituto Recreacional de los trabajadores (IRTRA) | **2423-9000** |
| Laboratorio Clínico Popular (LABOCLIP) | **2220-5013** |
| Laboratorio de Análisis Físico Químico y Microbiológico (LAFIM) | **2253-1319** |
| Laboratorio de Producción de Medicamentos (LAPROMED) | **2253-9162** |
| Ministerio de Salud Publica y Asistencia Social | **2475-2147** |
| | **2475-2121** |
| Programa de Experiencias Docentes con la Comunidad (EDC) | **2232-6545** |
| Unidad de Control de Medicamentos del Ministerio de Salud | **2365-6252** |
| | **2365-6257** |
| Universidad de San Carlos de Guatemala Planta PBX: | **2443-9500** |
| | **2418-8000** |

**Emergencia**

Bomberos Municipales **123**
Bomberos Voluntarios **122**
Cruz Roja Guatemalteca **125**
Dirección General de la Policía Nacional Civil **2329-0000**
Radio Patrullas **110**





# REPRESENTACIONES DE CENTROAMÉRICA, S. A.

*¡Su proveedor confiable de maquinaria, materiales de empaque y materias primas!*

# Maquinaria para la Industria Farmacéutica

## lista para entrega inmediata

Ponemos a disposición un amplio stock de maquinaria y equipos de diferentes marcas.
Soluciones disponibles en nuestro Showroom listas para demostración.

G-P-M Global Packaging Machinery
Bajo costo - Alta eficiencia

Tableteadora

Desempolvadora de tabletas

MaplēJet

Codificadora Ink-Jet

Sobreimpresora semiautomática

Selladora de inducción semiautomática

Llenadoras de viales
(Modelos nuevos y reacondicionados)

sartorius

Etiquetadora semiautomática

Llenadora de viales y ampollas

Termobalanza MA 35

Balanza AZ214

"Experiencia, garantía, soporte técnico y repuestos en plaza"

PBX.:2381-3030

Visítenos www.recasa.com.gt

mercadeo@recasa.net