

Estudio de Caso: Análisis de Correlación Simple entre la Concentración del Formulador del Fármaco y el Porcentaje de la Concentración en Función del Tiempo Almacenado en Jeringuillas Plásticas

Liara Pérez Acevedo
Maestría en Manufactura Competitiva
Dr. José Alberto Morales
Departamento de Ingeniería Industrial
Universidad Politécnica de Puerto Rico

Abstracto — *El objetivo de este estudio de caso es determinar la estabilidad química de diferentes fármacos almacenado en jeringuillas de plástico durante un periodo de siete días, en este se analizó la potencia de los fármacos y se definió si la concentración de los productos se afectaba al ser las sustancias expuestas al plástico. A través de un análisis estadístico de varianza (Distribución F) se estableció que existe una correlación entre la concentración inicial y el porcentaje de la concentración inicial ya que la concentración de los productos no se vio afectada de manera significativa. La concentración inicial de los productos se mantuvo por más de 96% de la concentración inicial en un periodo de siete días, lo que indico que no hubo una degradación de los productos. Los estudios de estabilidad analizados arrojaron que la estabilidad química de los fármacos no se ve afectada en función del tiempo cuando las sustancias están almacenadas en jeringuillas de plásticos.*

Términos Claves — *Estabilidad Química, Jeringuillas Plásticas, PFS, Producto Parenteral.*

INTRODUCCIÓN

El uso de las jeringuillas como dispositivo para suministrar medicamentos parenterales actualmente es la vía principal para el almacenamiento de los fármacos en el mercado, alrededor de dos billones de jeringuillas son llenadas anualmente.

Las jeringuillas prellenadas PFS son el principal medio para el almacenamiento de los fármacos ya que este tipo de dispositivo facilita el suministro de los medicamentos de manera fácil, al

ser este tipo de dispositivo de un solo uso, los riesgos de contaminación son bajos. Las jeringuillas de cristal lideran el mercado para el llenado de los productos parenterales, y este acarea una serie de desventajas, uno de los retos principales son las roturas en el cristal ya que este tipo de material es frágil, debido a la fragilidad del material el manejo y envío es más alto al del plástico. El aumento en la demanda de los productos biológicos requiere la necesidad de innovación en las opciones de contenedores [1]. Se estima que la demanda de los productos biológicos entre el 2010-2015 fue de aproximadamente un 22% en el mercado [1].

Las agencias reguladoras tales como la FDA, EMEA y las guías de amortización ICH establecen cuales son los parámetros de estabilidad química y físicas de deben tener los contenedores es importante cumplir con todas estas ya que los fármacos se comercializan a nivel mundial. Es de suma importancia que las sustancias tengan compatibilidad con el contenedor en el cual estos serán almacenados y que su potencia no se vea afectada ya que esto alteraría la efectividad y seguridad del fármaco. Tanto los criterios físicos como químicos deben ser evaluados al momento de determinar si el contenedor es conveniente para ser utilizado, además se deben considerar elementos tales como: lo son los requerimientos regulatorios, evaluar a nivel de mercado cuan competitivo es la utilización del dispositivo en comparación con los contenedores disponibles en el mercado, establecer su costo efectividad y cuan eficiente para el paciente es el suministro del medicamento cuando se utiliza el dispositivo.

Como objetivo este estudio de caso tiene determinar si existe estabilidad química de seis

sustancias cuando son almacenadas en contenedores de plástico, y probar estadísticamente si existe una correlación simple entre la concentración inicial de la droga y el porcentaje de la concentración en función de tiempo cuando estos son almacenados en jeringuillas de plástico. Una de las grandes ventajas de la utilización de las jeringuillas de plástico a gran escala es que los costos de manufactura disminuirían, porque los costos de manufactura de dichas jeringuillas son bien bajos y se traducirían en una disminución del costos por unidad del producto terminado, también disminuirían los costos de manejo y envío del producto debido a que este tipo de dispositivo es liviano y mucho más fácil de manejar que el cristal ya que no se quiebra fácilmente, y por último la utilización de este tipo de contenedor contribuiría a la mitigación de uno de los problemas principales en la industria de las jeringuillas pre llenadas que son la rotura del cristal las cuales representan grandes pérdidas económicas a nivel de la manufactura de PFS.

La selección del empaque primario en el cual se desea almacenar el producto aséptico es fundamental ya que este debe garantizar la estabilidad del fármaco, además debe protegerlo de factores externos como lo es la luz, variaciones en la temperatura o inclusive que los fármacos no reaccionen con el material del contenedor afectando la composición física y/o química de estos y por consiguiente afectar su efectividad o contaminarlo así que es importante que exista compatibilidad entre el fármaco y el contenedor.

Historia de los Inyectables

La idea de las jeringuillas surge mediante la observación de las mordeduras de las serpientes y a través del conocimiento del funcionamiento del sistema circulatorio como lo describió William Harvey para la época del 1600. Durante la segunda guerra mundial se creó un empaque para los productos parenterales con el fin de que este fuera fácil de usar para aliviar el dolor, los primeros prototipos eran de metal y cristal. Whyeth creo el sistema Tubex estaba constituido de una cartucho

de cristal unido a una aguja, este cartucho se insertaba en un soporte reusable de acero inoxidable con un embolo reusable que se utilizaba ejerciendo presión al embolo para sellar la jeringuilla y expulsar la solución. En los 80 Sanofi y Rhone Poulenc Rorer- introdujeron al mercado las jeringuillas precargadas para la heparina [1].

Beneficios Potenciales

El uso del plástico tiene grandes beneficios ya que este tipo de polímero posee características similares al cristal a continuación las características del plástico que lo convierten en un posible remplazo del cristal a nivel farmacéutico: su resistencia a las roturas, es compatible con un amplio rango de pH, elimina el cambio del pH en la solución, compatibilidad con la proteína (mitigación de agregados), no contiene aceite de silicona ni pegamento o residuos de tungsteno, resistente a esterilización en auto clave, resistente a almacenamiento en frio, permite ver su interior al 100% en la cámara de inspección, son extremadamente transparentes y ligeras, además se manufacturan en diferentes tamaños capaces de almacenar diferentes dosificaciones [2].

Características del Plástico y Ventajas

El uso del plástico tiene grandes beneficios ya que este tipo de polímero posee características similares al cristal a continuación las características del plástico que lo convierten en un posible remplazo del cristal a nivel de biofarmacéutica: su resistencia a la hidrólisis y a una extensa gama de químicos, posee estabilidad dimensional, su transparencia lo que facilita el proceso de inspección, resistente a roturas en comparación con el cristal, que los defectos cosméticos y menores sean bajos, además la manufactura de este tipo de material es económica en comparación con el cristal y se le puede entregar al comprador de manera rápida en comparación con los componentes de cristal ya que con este tipo de material no es necesario realizarle lavado ni procesos de esterilización como lo requiere el cristal antes de ser llenado, con la utilización de

contenedores de plástico lo que se desea es mejorar la calidad, seguridad y poder ofrecer en el mercado unos precios razonables ya que los costos de manufactura son más bajos. Una de las ventajas de la utilización de jeringuillas plásticas la disminución de los desperdicios del producto biológico y aumentar la vida útil del producto. En la Tabla 1 se muestran una comparación de las propiedades del plástico vs el cristal [3]. Estas propiedades deben ser tomadas en consideración al momento de tomar la decisión de cual tipo de contenedor es más conveniente para ser utilizado en la manufactura del fármaco, es importante tomar en consideración las características físicas y químicas del fármaco, su compatibilidad al estar estos en contacto y la estabilidad en el contenedor tales como la potencia al ser almacenado en este tipo de contenedor, su pH, color y la contaminación microbiana. Además se deben considerar los siguientes criterios de los contenedores de plástico antes de ser utilizados:

- El contenedor no debe reaccionar con el contenido, resistencia de la superficie y reacción.
- Funcionalidad, disponibilidad de la materia prima y componentes.
- Que no sea propenso a creación de defectos durante la manufactura, inspección y proceso de inspección.
- Facilidad para detectar, segregación y facilidad de reprocesamiento del material rechazado [4].
- Se debe evaluar la ubicación de los proveedores como método estratégico de la cadena de suministro para que el flujo de los componentes sea constante.
- El cumplimiento de los requerimientos regulatorios de los países donde se comercializa el contenedor.

Tabla 1
Comparación entre Cristal y el Plástico

	Cristal	Plástico
Físico	Alto modulo	Bajo modulo
	Sensible a los daños en la superficie	Baja sensibilidad a los danos en la superficie
	Fragilidad a rotura con baja elongación	Fragilidad a rotura con alta elongación

Químico	Transparente Sensitivo al pH y en algunos casos a pH neutros Algunas proteínas tienden a unirse a este material Lixiviados alcalinas	Transparente Insensible a un gran espectro de pH Algunas proteínas tienden a unirse a este material No hay lixiviados apreciables
	Formado por encima de 800° C	Molde de inyección por encima de 500° C
Manufactura	Limitaciones en cuanto a su forma	No tiene limitaciones como el cristal
Llenado y Acabado	En todo el mundo estándar, estándar el equipo que se utiliza	Prellenada (lista para usar) es nuevo para farmacéutica/biotecnología
Disposición	Temas bien conocidos	Acarea nuevos retos
	Cristal va a relleno sanitario médico	La aguja va a vertederos
	Incineración	Incineración

Actualmente se manufacturan los cilindros de las jeringuillas en cristal y plástico tipo I pero la manufactura del cristal a nivel mundial es la que lidera el mercado, el principal fabricante es Becton and Dickinson (BD), actualmente hay más de 20 compañías que manufacturan jeringuillas para llenar entre las más destacadas en el mercado son:

- Baxter International Inc.
- Becton Dickinson and Company
- Bepak Europe Ltd.
- Gerresheimer AG
- Medtronic PLC.
- Nipro Corporation
- SCHOTT AG
- Stevanato Group S.p.a.
- Unilife Corporation
- Vetter Pharma-Fertigung GmbH& Co. KG
- Weigao Group
- West Pharmaceutical Services Inc.
- Ypsomed Holding AG

Las jeringuillas estas constituidas por el plunger, el cilindro, el plunger rod, la aguja y el protector de la aguja Figura 1.

Figura 1
Componentes de la Jeringuilla



METODOLOGÍA

Para probar la estabilidad química de los fármacos se realizó un estudio de correlación simple y a través de este poder establecer la relación que existe entre la concentración inicial del fármaco y el porcentaje de dicha concentración en un periodo de tiempo de siete días, por medio de un estudio de caso. Y de esta manera definir si la potencia de los productos se ven afectadas al estar en contacto con el plástico. Se analizaron seis soluciones distintas las cuales fueron: Clonidina, Dexmedetomidina, Fentanilo, Cloridrato de Ketamina, Dexametasona fosfato de sodio, Cloridrato de Meperidina esta última se evaluó en veinte concentraciones distintas para evaluar su concentración en función del tiempo. Tabla 2 [5] [6] [7] [8] [9] [10].

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para determinar la estabilidad química de los fármacos se evaluó la concentración inicial de los fármacos con el porcentaje de la concentración inicial en un periodo de tiempo de siete días ver Tabla 2, se realizó una regresión línea con un intervalo de confianza de 95% para establecer la correlación entre ambas variables. Para la determinación de la significancia de la regresión lineal se efectuó una distribución de probabilidad continua (Distribución F) de las concentraciones iniciales de los fármacos y el porcentaje de la concentración iniciales de los mismos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El análisis de la regresión lineal entre la concentración inicial de los productos y el porcentaje de concentración inicial en siete días reflejó un coeficiente de correlación de 0.53 (n=25)

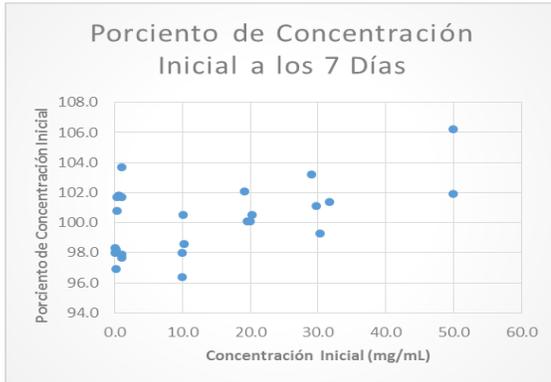
Tabla 3. Este declino que existe una relación lineal entre dichas variables.

Tabla 2
Valores de la Concentración Inicial y Porcentaje de Concentración a los Siete Días

No	Initial Concentration	% of Concentration at 7 days
1	0.0	98.0
2	0.6	101.8
3	0.0	98.3
4	0.2	98.2
5	0.2	96.9
6	0.3	101.7
7	0.3	100.8
8	1.0	97.9
9	1.0	101.7
10	1.0	103.7
11	1.0	97.7
12	10.0	96.4
13	10.1	100.5
14	10.2	98.6
15	9.9	98.0
16	19.1	102.1
17	20.2	100.5
18	20.0	100.1
19	19.5	100.1
20	30.3	99.3
21	29.0	103.2
22	29.8	101.1
23	31.7	101.4
24	50.0	101.9
25	50.0	106.2

Al analizar la regresión lineal se determinó que los productos se mantuvieron entre un 96% a un 100% de la concentración inicial en un periodo de siete días.

Adicional se realizó un análisis estadístico de distribución F el cual declino que el valor de F experimental ($F_{exp.} = 8.795$) fue mayor al F teórico ($F_{Teórico} = 4.28$) entonces se estableció que existe una relación lineal estrecha entre la concentración inicial del producto y el porcentaje de concentración del valor inicial en función del tiempo Grafica 1.



Grafica 1
Regresión Lineal

El análisis de varianza arrojó un Pvalue = 0.007 el cual es menor a $\alpha=0.05$ así que la hipótesis alterna es aceptada lo que comprueba estadísticamente que existe una relación lineal. Los formulados puestos bajo estudio no reflejaron una degradación significativa en el periodo de almacenamiento, en algunos casos como el de dexametasona sodio fosfato se observó un ligero aumento en la concentración esto se puede adjudicar a evaporación de la solución en la jeringuilla, esta solución puede sufrir oxidación y sufrir degradación oxidativa lo cual afectaría la vida útil del producto y estudios USP de potencia se pueden ver afectados [11].

El porcentaje inicial de la solución fue de un 101.9% lo que establece que no existe una degradación significativa de la solución. La potencia de hidrocloreto de ketamina almacenada en jeringuillas de plástico no presentó cambios significativos durante de tiempo bajo estudio lo que indicó que el material de las jeringuillas no afecta la estabilidad de la solución ya que el porcentaje de la concentración inicial al séptimo día de estudio fue de un 106.2%

Tabla 3
Análisis de Varianza

Sxx	5842.963	
Syy	131.102	
Sxy	460.325	
B	0.079	
A	99.156	
Pearson Correlation		
R	0.53	
From -1.0 to -.90		
Strong Relationship, negative slope		
From -.89 to -.50		
Relationship, negative slope, ANOVA		
From -.49 to .49		
No Relationship		
From .50 to .90		YES
Relationship, positive slope, ANOVA		
From .90 to 1.0		
Strong Relationship, positive slope		
ANALYSIS OF VARIANCE (ANOVA)		
SSR	36.266	
SSE	94.836	
Vr	1	
Ve	23	
Var R	36.266	
Var E	4.123	
F exp	8.795	
Pvalue	0.007	
Alpha	0.050	
There is linear relationship		

Los porcentos de concentraciones iniciales de los productos fueron mayores al 96% de las concentraciones originales al séptimo días, comprobando la hipótesis que el almacenamiento de los fármacos en este tipo de contenedor no afecta la estabilidad química y que los contenedores de plástico no afectan dicha estabilidad ya que la potencia de los sustancias no se vio afectada. Este resultado era de esperarse ya que la composición química del plástico es bien similar a la del cristal la efectividad de estos no se afectó, estos resultados garantizan que el almacenar los productos parenterales en contenedores de plástico son igualmente seguros en comparación con los de cristal.

En el futuro se podrían realizar estudios analíticos que evalúen el almacenamiento en un

periodo de tiempo prolongado y evaluar el comportamiento de las soluciones en jeringuillas plásticas de diferentes fabricantes. También se podrían considerar criterios de estabilidad física, el pH de la solución o la presencia de contaminantes en la solución en función del tiempo.

CONCLUSIÓN

Todos los productos puestos bajo estudio reflejaron estabilidad en términos de su concentración durante los siete días bajo estudio cuando fueron almacenados en jeringuillas plásticas, analizando estadísticamente la data analítica obtenida de las fuentes se comprobó la hipótesis la cual establece que existe estabilidad química entre las soluciones cuando son almacenadas en contenedores de plástico, con este estudio de caso se validó la compatibilidad de las sustancias con el contenedor dentro de un periodo de tiempo razonable. Además se determinó que la eficacia terapéutica no se vio afectada al estar almacenada en jeringuillas de plástico durante dicho periodo de tiempo, se estableció que existe una compatibilidad entre los fármacos y los contenedores de polímero ya que la estabilidad del producto se mantuvo estable, manteniendo la pureza de estos. Una de las mayores ventajas que tiene este tipo de contenedor es que la minimiza la formación de agregados en los productos de composición proteica. Las soluciones se analizaron para determinar su potencia a través del método analítico HPLC, y se estableció la idoneidad entre el contenedor y las sustancias, mediante la evaluación de la concentración y comprobó que existe estabilidad, compatibilidad, eficacia, estabilidad y seguridad cuando los formulados son almacenados en contenedores de plástico, a través de la especificidad y robustez del método analítico validado y aprobado por las agencias reguladoras. Estos resultados son indicativos de que las jeringuillas de plástico y las sustancias no reaccionan químicamente ya que no se observó un cambio significativo en la concentración, esto valida de que estos dispositivos mantienen

protegido los fármacos de condiciones que serían capaces de degradar a las sustancias tales: hidrólisis, oxidación, condensación, humedad, CO₂ y microorganismo con capacidad de degradar las sustancias puestas bajo estudio.

REFERENCIAS

- [1] J. Gregory. A. Rogers. R.L Miller. "Pre-filled syringes: a review of the history, manufacturing and challenges" *.Pharmaceutical Development and Technology*. Vol. 2, pp.1-11, Jan 2015.
- [2] West Pharma. (2014). *When Performance Matters Most* [Online]. Available: <http://www.westpharma.com/SiteCollectionDocuments/CZ%20Combined%20Brochure.pdf>
- [3] R. Forster, (2013). *Plastic Container Development for Biological Parenterals* [Online]. Available: <http://www.pda.org/docs/defaultsource/attendeepresentations/north-america/2013/2013-pda-annual-meeting/rob-swift.pdf?Sfvrsn=4> [intro].
- [4] D. Selpa. "Pharmaceutical manufacturing: feasibility study for the detectability of cosmetic defects on plastic syringes during automatic inspection". M.S. tesis, Dpt. Industrial. Ing., SJ, Puerto Rico, 2015.
- [5] R. Ortega. A. S. García. J. Cabeza. "Stability of daptomycin 5 mg/mL and heparin sodium 100 units/mL combined in lactated Ringer's injection and stored in polypropylene syringes at 4 and -20 °C". *Am J Health-Syst Pharm*. Vol. 7, pp. 956-959, 2014.
- [6] C. R. Anderson. M. Mac Kay. B. A. Kay. "Stability of dexmedetomidine 4 mg/mL in polypropylene syringes". *American Journal of Health-System Pharmacy*. Vol.69, pp. 595-562. Apr, 2012.
- [7] C.G.Cable. D.A. McArthur. "Compatibility and Stability of Dexamethasone Sodium Phosphate and Ketamine Hydrochloride Subcutaneous Infusions in Polypropylene Syringes". *Journal of Pain and Symptom Management*. Vol. 30, pp 80-86, Jun, 2005.
- [8] D. Decarie, M. Ensom. "Stability of clonidine suspension in oral plastic syringe". *Am J health-Syst Pharm*. Vol.7, pp. 657-661, 2014.
- [9] R. F. Donnell. "Chemical stability of fentanyl in polypropylene syringe and polyvinylchloride bags". *International Journal of pharmaceutical compounding*. Vol. 9, pp.482-483, 2005.
- [10] R. Donnelly. T. L. Bushfield. "Chemical Stability of Meperidine Hydrochloride in Polypropylene Syringes". *The International Journal of Pharmaceutical Compounding*. Vol. 2, pp. 463-5, 1998.

- [11] F. Degrazio. J. Runkle. J. Smythe. "Analysis of Biopharmaceutical Market-Appropriate Plastic Syringe Barrel for Extractables". *PDA J Pharm Sci and Tech*. Vol. 63, pp. 360-367, Jul-Aug 2009.