

32
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Escuela Nacional de Estudios
Profesionales "Zaragoza"

"ESTUDIOS DE PREFORMULACION PARA
ESTABLECER FORMULACIONES DE UNA
SOLUCION INYECTABLE DE FUROSEMIDA"

T E S I S

Que para obtener el Titulo de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
p r e s e n t a

MARIA DEL ROCIO JOVITA PINEDA GOMEZ

México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1991



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

	pag.
I. INTRODUCCION	1
II. FUNDAMENTACION DEL TEMA	2
A. FUROSEMIDA	5
1. Propiedades fisicoquímicas	5
2. Propiedades farmacológicas	6
III. GENERALIDADES DE LOS MEDICAMENTOS INYECTABLES	8
A. ASPECTOS GENERALES DE PREFORMULACION PARA MEDICAMENTOS INYECTABLES	9
1. Características fisicoquímicas del fármaco	9
2. Rutas de degradación de fármacos	10
3. Compatibilidad fármaco - aditivos	11
4. Envases primarios	12
B. COMPONENTES DE LOS MEDICAMENTOS INYECTABLES	14
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
V. OBJETIVOS	18
VI. HIPOTESIS	19
VII. PARTE EXPERIMENTAL	20
A. MATERIALES	20
B. METODOS	22
C. DESARROLLO EXPERIMENTAL	24
1. Estudios de preformulación	25
2. Estudios de formulación	28
3. Estudios de estabilidad	30
VIII. RESULTADOS	35
IX. DISCUSION DE RESULTADOS	65
X. CONCLUSIONES	67
XI. BIBLIOGRAFIA	68

I. INTRODUCCION.

En éste trabajo, se planteó como objetivo primordial la realización de estudios de preformulación, que permitieran posteriormente establecer la formulación de una solución inyectable de furosemida.

Los citados estudios consistieron en la determinación de las características fisicoquímicas del principio activo, importantes para el estudio de formulación. Así mismo, se realizaron pruebas de compatibilidad fármaco-aditivo, cuyas mezclas sometidas a condiciones extremas de temperatura, luz y oxígeno, permitieron acelerar reacciones potenciales de furosemida o de sus interacciones con los diversos aditivos.

La evaluación de los resultados obtenidos en los estudios de preformulación permitieron: seleccionar el solvente, el estabilizador de pH, el envase primario y determinar factores de estabilidad fisicoquímica.

II. FUNDAMENTACION DEL TEMA.

La insuficiencia cardíaca congestiva, es un proceso patológico caracterizado por la retención de sodio, que da como resultado la acumulación del líquido extracelular o edema.

El mismo proceso de incremento de la reabsorción de sodio por los túbulos renales, puede acompañar a la cirrosis del hígado y a las enfermedades renales; en éstas situaciones existen tres enfoques terapéuticos para movilizar el líquido y mantener posteriormente la constancia de volúmen de líquido extracelular.

El primero, es la corrección de la enfermedad primaria; el segundo, es la supresión de la capacidad de reabsorción tubular renal, y el tercero, es la reducción de la cantidad de sales de sodio absorbidas del tracto gastrointestinal, que se logra principalmente con una dieta pobre en sodio.

El tratamiento de la retención de sodio, también debe incluir la inhibición del funcionamiento de los túbulos renales para disminuir su absorción para lo cuál, se utilizan los diuréticos, que no sólo se relacionan con el incremento del volúmen de orina, sino también con la capacidad para aumentar su excreción (1, 2).

Los diuréticos se clasifican de acuerdo con la forma en que alteran la excreción sódica, en:

1. DIURETICOS MERCURIALES.

Los diuréticos mercuriales orgánicos, actúan intensamente sobre el túbulo proximal, produciendo diuresis de sodio con sólo un mínimo empobrecimiento de potasio; el ejemplo más representativo de éste grupo es la mercapto-merina.

2. INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBONICA.

Estos agentes interfieren con los mecanismos de intercambio iónico en

el túbulo distal, la diuresis sódica resultante es transitoria y se acompaña de una pérdida desproporcionada de potasio, por lo que sólo se emplean en el tratamiento de una forma de glaucoma. Dos ejemplos de éste tipo de diuréticos son la acetazolamida y la diclorofenamida.

3. DIURETICOS TIACIDICOS.

Es la clase de diuréticos más ampliamente utilizada, y corresponde a las sulfonamidas activas por vía oral, que tienen una acción semejante a los diuréticos mercuriales sobre los túbulos proximales, pero retienen algunas propiedades de los inhibidores de la anhidrasa carbónica, de los cuáles fueron derivados. La clorotiazida y la benzotiazida, son dos ejemplos por demás representativos de éste grupo.

4. DIURETICOS OSMOTICOS.

No se emplean para incrementar la pérdida de sodio, sino para mantener un gran volumen de orina. En éste grupo se consideran el agua y algunos - electrolitos.

5. DIURETICOS POTENTES.

Los integrantes de éste grupo, la furosemida y el ácido etacrínico, tienen un efecto mayor que las tiazidas sobre el Asa de Henle, por lo que se consideran diuréticos potentes. De éstos dos, la furosemida presenta menor frecuencia de reacciones secundarias gastrointestinales y una curva dosis-respuesta más amplia, por lo cuál se prescribe con más frecuencia (3).

La furosemida está clasificada en el Cuadro Básico de Medicamentos, dentro del grupo de diuréticos para el tratamiento del edema pulmonar agudo; las formas farmacéuticas consideradas son tabletas y solución inyectable (4).

Para su administración se recomienda utilizar de preferencia la vía oral, y a menos que ésta no sea practicable, o que la situación clínica del paciente exija una diuresis muy rápida, se emplea la administración intravenosa o intramuscular (5).

La vía de administración parenteral, con respecto a la vía oral, presenta las ventajas siguientes:

- Produce una respuesta fisiológica inmediata, la cuál puede ser considerada primaria en condiciones clínicas críticas como insuficiencia cardíaca, asma o shock.

- Util para la administración de fármacos, que no son efectivos por vía oral, o que son degradados por las enzimas digestivas.

- Ofrece al médico un mayor control sobre la dosificación del fármaco.

(6).

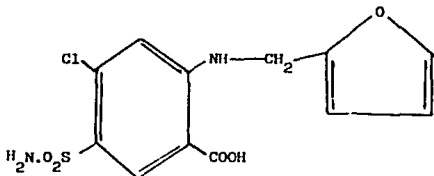
Si se consideran la furosemida, un diurético de elección tanto en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, como en el de edema pulmonar agudo, y las ventajas que ofrece la administración parenteral; es necesario, disponer de una formulación de la solución inyectable de furosemida, cuyo diseño esté basado en estudios de preformulación y formulación, que cumpla satisfactoriamente con las características de calidad establecidas para medicamentos inyectables, y que proporcione al paciente un medicamento eficaz y seguro.

A. FUROSEMIDA.

Es un diurético perteneciente al grupo de los diuréticos potentes, químicamente relacionado con las sulfonamidas.

1. PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.

El nombre químico de la furosemda es: ácido 4- cloro- N- furfuril- 5- sulfamoyl antranílico, y su estructura química es la siguiente:



P.M. 330.74 g./mol.

DESCRIPCION: Polvo fino cristalino, blanco o ligeramente cremoso, inodoro.

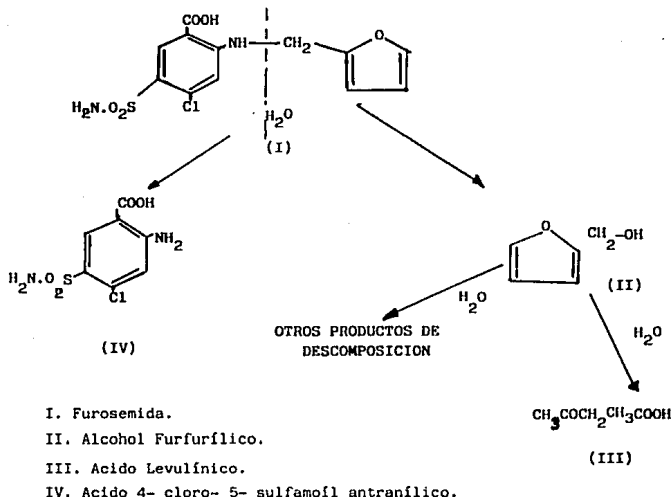
TEMPERATURA DE FUSION: Funde entre 203°C y 205°C, con descomposición.

pKa: 3.9.

SOLUBILIDAD: Prácticamente insoluble en agua; fácilmente soluble en acetona y soluciones de hidróxidos alcalinos; escasamente soluble en alcohol; ligeramente soluble en éter; muy ligeramente soluble en cloroformo (7).

ESTABILIDAD: Es inestable a la luz, pero estable al aire. Es inestable en medio ácido, pero muy estable en medio básico.

Se han propuesto diferentes rutas de degradación para la furosemda, Ghanekar y Gibbs proponen la siguiente: (8).



2. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.

La furosemda está caracterizada por su alta eficacia, rápido inicio de acción, pero una duración de efecto corta; su acción diurética es independiente de alteraciones en el balance corporal ácido- base, y se realiza en los -túbulos distal y proximal y en la rama ascendente del Asa de Henle.

Es efectiva por vía oral, aunque es administrada también por vía intramuscular o intravenosa, la cuál debe ser reservada a aquéllos casos en los que la vía oral no puede ser utilizada.

Durante la administración oral, el efecto diurético se inicia alrededor de una hora después de la ingestión; obteniéndose un pppico en una a dos horas y persiste de 4 a 6 horas. Por administración intravenosa, el efecto -diurético se inicia en 5 minutos, alcanza un pico en 30 minutos y persiste por 2 horas.

Estudios farmacocinéticos clínicos llevados a cabo después de una dosis única intravenosa de 0.5, 1.0, 1.5 mg./Kg., indican que la máxima diuresis ocurre entre 20 y 60 minutos después de la inyección. El volumen aparente de distribución es de un valor promedio de 11.4% del peso corporal, y es independiente de la dosis. La vida media en éste estudio fue de 29.5 minutos con una velocidad de filtración de 162 ml./min. La excreción renal se reconoció como la ruta de eliminación.

Está contraindicada en anuria, coma hepático, en pacientes que presenten sensibilidad al fármaco y en mujeres embarazadas. Los efectos adversos que pueden resultar de la terapia con furosemida, incluyen: reducción del flujo sanguíneo, renal, cerebral y cardíaco, pérdida de potasio con resultantes anomalías cardíacas y neuromusculares, elevación del nivel de ácido úrico y azúcar sanguíneos, reacciones alérgicas, prurito, trombocitopenia y leucopenia, también pueden presentarse náusea, vómito y diarrea (9).

III. GENERALIDADES DE LOS MEDICAMENTOS INYECTABLES.

Los medicamentos inyectables se pueden presentar como soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, libres de pirógenos, que contienen uno o más fármacos preparados por disolución o suspensión del principio activo y otros aditivos, en agua para inyección o en un líquido no acuoso o en una mezcla de líquidos miscibles entre sí, envasados en recipientes que conservan la estabilidad del contenido, destinados a la administración parenteral por diferentes vías: subcutánea, intradérmica, intramuscular, intrarraquídea, epidural e intraarticular (10).

Su presentación comercial puede ser de dosis única o dosis múltiple, y sus volúmenes de aplicación pueden variar de décimas de mililitro a volúmenes tan grandes como un litro. La vía intravenosa, es la única por la cuál volúmenes mayores de 10 ml. pueden ser administrados, aunque la velocidad de administración debe ser controlada cuidadosamente; la administración intramuscular está limitada a 3 ml., la subcutánea a 2 ml., y la intradérmica a 0.2 ml.

La selección del vehículo está directamente relacionada a la vía de administración propuesta: así, los vehículos acuosos están restringidos a la vía intravenosa o intratecal, pero también pueden utilizarse en las vías intramuscular o intracutánea, en unión con los vehículos oleosos.

La isotonicidad es otro factor importante que debe ser considerado, ya que las soluciones isotónicas son menos irritantes, eliminan la posibilidad de hemólisis y toxicidad; pero no es esencial que todos los medicamentos inyectables sean isotónicos (11).

A. ASPECTOS GENERALES DE PREFORMULACION PARA MEDICAMENTOS INYECTABLES.

Con el objeto de facilitar los estudios de formulación, es necesario establecer las características fisicoquímicas del fármaco mediante ensayos de preformulación, los cuáles deben incluir:

- Determinación de la sensibilidad del fármaco al calor, luz y humedad.
- Determinación de la interacción del principio activo con aditivos¹ involucrados en éste tipo de formulaciones.
- Determinación de la interacción del producto con el envase primario.

El conocimiento de éstas características, son la base para la toma de decisiones en los futuros estudios de formulación, así como las condiciones requeridas de almacenaje y manejo del medicamento (12).

1. CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS DEL FARMACO.

Las características fisicoquímicas del fármaco, importantes a considerar en éste trabajo, son: el color, el tamaño de partícula, la solubilidad y la sensibilidad del fármaco a la luz, calor y humedad.

COLOR: El color es generalmente una función inherente a la estructura química del fármaco, relacionada con cierto nivel de insaturación, así como a la presencia de grupos cromóforos, tales como: $-NH_2$, $-NO_2$, y $-CO-$ (cetona). Así mismo, existen sustancias que pueden aparentar color por la presencia de impurezas altamente insaturadas, o por productos de degradación, los cuáles, cuándo son sometidos a condiciones extremas de temperatura, oxígeno y luz, pueden incrementar la coloración del fármaco; por lo que un cambio significativo de color puede ser un factor limitante en la vida de anaquel del medicamento, sin que se presente un cambio significativo en su estabilidad química.

TAMAÑO DE PARTICULA Y SOLUBILIDAD: Para fármacos cristalinos, el tamaño de cristal es importante para su solubilidad; en el caso de fármacos solubles en agua, una reducción del tamaño de partícula incrementa la superficie de contacto y favorece la solubilidad, reduciendo así el tiempo de manufactura.

¹ Término utilizado en F.E.U.M. (1988), para designar a los excipientes utilizados en los productos inyectables.

En el caso de fármacos poco solubles en agua, además de la reducción del tamaño de partícula, para mejorar la solubilidad, se pueden seguir diferentes procedimientos: formación de la sal, adición de un cosolvente, empleo de agentes surfactantes. Para la formación de la sal, se requiere de un rígido control de pH, ya que los equilibrios producidos en solución, son válidos para determinados valores de concentración de iones hidronio.

EVALUACION DE FARMACOS EN CONDICIONES DE ESTABILIDAD ACELERADA: Con objeto de establecer los efectos de temperatura, luz, oxígeno y humedad sobre el fármaco, se efectúan estudios con la sustancia sólida o bien en solución, a condiciones extremas de éstos factores de estabilidad, dónde el investigador puede seleccionar las condiciones y el tiempo de muestreo que mejor convengan.

B. RUTAS DE DEGRADACION DE FARMACOS.

En el estudio de preformulación, es importante conocer las rutas de degradación de los fármacos, ya que los grupos funcionales de una molécula pueden sufrir un tipo específico de degradación, bajo condiciones de estudio y dicha reactividad es más acentuada cuándo el fármaco se encuentra en solución o en suspensión.

Conociendo las reacciones de degradación que puede sufrir el fármaco, es posible predecir, evitar o minimizar dichas reacciones potenciales de la molécula en particular.

Las rutas degradativas de los fármacos son las siguientes:

HIDROLISIS: Esta forma de degradación es una de las más comunes que ocurren en los fármacos, debido probablemente a los diferentes tipos de compuestos capaces de descomponerse por hidrólisis, tales como: ésteres, amidas, lactonas, nitrilos, sales de ácidos y bases débiles y tioésteres.

Estos compuestos pueden estabilizarse conociendo las condiciones de óptima estabilidad, tales como: pH, selección de sustancias modificadoras de pH no catalizadoras y agentes acomplejantes.

OXIDACION: La oxidación tiene lugar bajo condiciones suaves y se debe al oxígeno molecular; ésta forma de degradación debe ser considerada de igual importancia a la hidrólisis, aunque puede tener lugar una oxidación sin una detectable pérdida química, como es el caso de la decoloración. Los grupos funcionales comúnmente sujetos a éste tipo de reacciones son: aldehídos, aminas, compuestos que contienen azufre, alcoholes, fenoles, ácidos grasos.

DECARBOXILACION: Se refiere a la pérdida de dióxido de carbono de una sustancia tal como un ácido carboxílico. La decarboxilación de un ácido debe ocurrir más fácilmente, si en la molécula $R^{\circ}COOH$, R- está cerca de un sustituyente fuertemente atrayente de electrones, tales como -fenil, $-NO_2-$, $-CCl_3$, $-C\equiv N$, $-C=O$. Este tipo de reacciones de degradación no es tan común como las anteriores, y ocurren bajo condiciones de temperatura cerca o arriba de sus puntos de fusión.

RACEMIZACION: Un compuesto ópticamente activo, sufre racemización, cuando su rotación óptica cambia sin sufrir alteración estructural, de tal manera, que los pares enantioméricos pueden poseer diferentes grados de acción fisiológica y un cambio puede resultar en un efecto terapéutico reducido o nulo.

ACILACION: Esta forma de degradación se lleva a cabo por anhídridos de ácidos carboxílicos, tales como ácido cítrico, ácido succínico o ácido tartárico y bajo condiciones altas de temperatura. Una reacción de éste tipo debe ser considerada cuando se utilizan soluciones amortiguadoras de ácidos dicarboxílicos.

C. COMPATIBILIDAD FARMACO-ADITIVOS¹.

Uno de los objetivos de un estudio de preformulación, es la selección de aditivos compatibles, de tal manera, que la formulación desarrollada tenga estabilidad física y química. Generalmente, diversas mezclas binarias del fármaco

¹ Término utilizado en F.E.U.M. (1988), para designar a los excipientes utilizados en los productos inyectables.

co y aditivos relacionados con la forma farmacéutica, son preparadas y sometidas a condiciones extremas de temperatura, luz y humedad, de ésta manera, los aditivos que exhiban compatibilidad física y química, son recomendados para el desarrollo de la formulación (13).

D. ENVASES PRIMARIOS.

Los recipientes son parte integrante de la formulación de un medicamento inyectable, y se les puede considerar un componente, ya que no hay recipiente que de alguna manera, no afecte al líquido que contiene, en particular si éste es acuoso. Por lo tanto, no sólo es importante considerar la composición de los envases, sino también la fórmula en estudio y el proceso de fabricación (14).

Para la selección del envase primario, se deben considerar las siguientes características:

- Debe presentar, proteger y conservar al producto.
- Debe proteger al preparado farmacéutico de condiciones ambientales.
- Debe ser inerte.
- Debe ser compatible, sin impartir al producto sabor, olor o color.
- Debe ser inocuo, es decir, no debe ceder productos tóxicos.

Así mismo, el envase primario seleccionado debe cumplir con los límites de calidad establecidos.

Los materiales empleados como envases primarios, en éste tipo de medicamentos son el vidrio y el plástico; el vidrio se emplea como recipientes de elección para la mayoría de los medicamentos inyectables.

La F.E.U.M. (1988), proporciona pruebas para la caracterización y verificación de la calidad de envases primarios de vidrio utilizados en éste tipo de medicamentos. La clasificación que establece es:

TIPO I. Vidrio de borosilicato.

TIPO II. Vidrio tratado con cal sodada.

TIPO III. Vidrio de cal sodada.

Los envases de tipo I, se utilizan para preparaciones inyectables; el tipo II, con tratamiento de la superficie, puede utilizarse para preparados farmacéuticos inyectables, cuya estabilidad haya sido demostrada. El tipo III ofrece baja resistencia hidrolítica y se utiliza para preparados farmacéuticos inyectables con vehículos no acuosos, o bien para polvos inyectables. Se incluye en ésta clasificación, el envase de vidrio de tipo NP, que se utiliza exclusivamente para productos no inyectables.

Cuándo el preparado farmacéutico es sensible a la luz, se utilizan envases de vidrio ámbar (15).

B. COMPONENTES DE LOS MEDICAMENTOS INYECTABLES.

Con objeto de proporcionar eficacia y seguridad a los medicamentos inyectables, se incorporan aditivos¹ a la formulación, que mantienen la estabilidad física y química, o ayudan en su administración.

Los aditivos se clasifican en antioxidantes, conservadores, estabilizadores de pH, vehículos, agentes quelantes, gases inertes, agentes solubilizantes y sustancias para ajuste de isotonicidad (Tabla No. 1).

ANTIOXIDANTES: Los antioxidantes se emplean para mantener la estabilidad del producto, cuando se utilizan fármacos que pueden sufrir este tipo de degradación; su acción depende del pH de la formulación.

CONSERVADORES: Generalmente son requeridos en productos de dosis múltiple y se utilizan poco en productos de dosis única², sin embargo, debe comprobarse la estabilidad y efectividad del conservador con el fármaco y otros aditivos.

ESTABILIZANTES DE pH: Muchos fármacos requieren de un rango de pH, para mantener la estabilidad del producto, además de que la solubilidad del fármaco depende del pH de la solución. Un medicamento inyectable debe poseer la suficiente capacidad amortiguadora para mantener el pH del producto, ya que éste puede ser modificado por los productos de degradación, el envase primario y el efecto de gases inertes.

AGENTES QUELANTES: Los agentes quelantes, son adicionados para acomplejar e inactivar metales, los cuáles, generalmente catalizan reacciones oxidativas del fármaco.

¹ Término utilizado en F.E.U.M. (1988), para designar a los excipientes utilizados en los productos inyectables.

² Restricciones impuestas por FDA, para el empleo de conservadores en medicamentos inyectables de dosis única.
JOURNAL OF PARENTERAL SCIENCE AND TECHNOLOGY. Vol. 39, No. 4 (1985).

VEHICULOS: El agua para inyección es el vehículo más ampliamente utilizado, sin embargo, también pueden emplearse vehículos no acuosos, de los cuáles debe comprobarse que no poseen acción farmacológica, no son tóxicos ni irritantes, y que son compatibles y estables con los ingredientes de la formulación.

GASES INERTES: Otro medio para mantener la integridad del producto, cuyo fármaco es sensible al oxígeno, es el desplazamiento de éste de la solución por nitrógeno o dióxido de carbono.

AGENTES SOLUBILIZANTES: Estos agentes ayudan a la solubilidad de fármacos oleosolubles, como es el caso de vitaminas, dónde se utilizan tensoactivos para solubilizarlas.

AGENTES PARA AJUSTE DE ISOTONICIDAD: La isotonicidad es importante en un medicamento inyectable, debido a que los cambios de presión osmótica cerca de la membrana de las células rojas, pueden causar hemólisis o crenación de dichas células, debido a soluciones hipotónicas o hipertónicas, respectivamente (16).

TIPO DE ADITIVOS	EJEMPLOS	CONCENTRACION (%)
Conservadores	Cloruro de benzalconio	0.01
	Alcohol bencílico	1.0 - 2.0
	Clorobutanol	0.25- 0.5
	Metacresol	0.10- 0.3
	Butil p- hidroxibenzoato	0.015
	Metil p- hidroxibenzoato	0.10- 0.2
	Propil p- hidroxibenzoato	0.20
Antioxidantes	Fenol	0.25- 0.5
	Acido ascórbico	0.01- 0.1
	Bisulfito de sodio	0.10- 1.0
Estabilizadores de pH	Metabisulfito de sodio	0.10- 1.0
	Acetatos	1.0 - 2.0
	Citratos	1.0 - 5.0
Agentes quelantes	Fosfatos	0.8 - 2.0
	Sales de ácido etilendiamino-tetracético	0.01- 0.05
Vehículos	Alcohol etílico	1.0 -50.0
	Glicerina	1.0 -50.0
	Polietilenglicoles	1.0 -50.0
	Propilenglicol	1.0 -60.0
Tensioactivos	Monoleato de polioxietileno de sorbitán	0.1 - 0.5
	Monoleato de sorbitán	0.05- 0.25
Agentes para ajuste de isotonicidad	Dextrosa	4.0 - 5.0
	Cloruro de sodio	0.5 - 0.9

TABLA No. 1. Aditivos utilizados en la formulación de medicamentos inyectables.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En el tratamiento clínico del edema asociado a la insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis del hígado y desórdenes renales; dónde es necesaria una rápida diuresis, la furosemida es el diurético potente de elección administrado por vía parenteral.

Para asegurar que el medicamento administrado al paciente va a tener el efecto deseado, en el tiempo especificado, es decir, que sea eficaz y estable, es necesario que el desarrollo de la etapa de formulación esté cimentada en - estudios de preformulación, los cuáles deben considerar los aspectos de compatibilidad fármaco-aditivo, elección del vehículo adecuado, selección del envase primario y determinación de las condiciones de máxima estabilidad, entre otros.

En éste proyecto, se ha desarrollado una etapa de la formulación de una solución inyectable de furosemida, pretendiendo que los resultados sirvan de base para establecer la formulación de una solución inyectable, que cumpla - con todas las características de calidad establecidas en éste tipo de medicamentos.

V. OBJETIVOS.

1. OBJETIVO GENERAL.

Establecer una formulación para una solución inyectable de furosemda, en base a estudios de preformulación, realizando estudios de estabilidad física y química.

2. OBJETIVOS PARTICULARES.

- a. Establecer las especificaciones para los parámetros que influyen en la formulación de una solución inyectable.
- b. Realizar estudios de formulación, en base a los resultados obtenidos en los estudios de preformulación.
- c. Establecer una formulación de una solución inyectable de furosemda.
- d. Realizar estudios de estabilidad acelerada a la formulación propuesta para comprobar su estabilidad física y química.

VI. HIPOTESIS.

Basándose en resultados obtenidos a través de estudios de preformulación se determinará el vehículo adecuado para una solución inyectable de furosemida; así mismo, se determinarán los factores de máxima estabilidad, que permitan establecer posteriormente una formulación estable.

VII. PARTE EXPERIMENTAL.

A. MATERIALES.

1. REACTIVOS.

Acido clorhídrico R. A.
Hidróxido de sodio R. A.
Acetato de etilo R. A.
Alcohol etílico R. A.
Hidróxido de amonio R. A.

2. SOLUCIONES VALORADAS.

Solución 0.1N de hidróxido de sodio.
Solución 0.02N de hidróxido de sodio.

3. SUSTANCIAS GRADO FARMACEUTICO.

Furosemida¹.
Glicerina.
Aceite de ajonjolif.
Tween 20.
Tween 80.
Alcohol etílico.
Fenol.
Alcohol bencílico.
Metilparabeno.
Propilparabeno.

¹ La furosemida materia prima, utilizada en éste proyecto, cumple las características de calidad descritas en F.E.U.M. (1988) y el proveedor fue seleccionado de dos diferentes.

Acido ascórbico.
Bisulfito de sodio.
Acido cítrico.
E.D.T.A.
Cloruro de sodio.

4. MATERIALES DE VIDRIO.

Probetas de 25, 50 y 100 ml.
Vasos de precipitados de 50, 150, 250 y 500 ml.
Matraces volumétricos de 25 y 100 ml.
Pipetas volumétricas de 2 y 4 ml.
Pipetas graduadas de 5 y 10 ml.
Vasos de precipitados de 1000 ml.

5. MATERIALES.

Soporte universal.
Jeringas de plástico desechables de 5 ml.
Espátula de acero inoxidable.
Portafiltro de plástico Millipore.
Barra magnética de 1 pulgada.
Agitador caframo con propela marina.
Membranas Millipore de 0.45 mmicras, y 0.22 mmicras.
Charola de acero inoxidable de 20 X 15 cm.
Termómetro Taylor de -20 a 150°C.
Ampolletas de vidrio tipo I de 5 ml. de capacidad, ámbar y transparente.

6. APARATOS.

Potenciómetro marca Beckman modelo 34.
Espectrofotómetro marca Beckman modelo DU 65.
Espectrofotómetro marca Hitachi.
Agitador magnético Termolyne.
Campana de flujo laminar marca Veco, modelo HIFS-II.
Incubadora bacteriológica marca BLUEM.
Autoclave marca INFRA.

Balanza analítica marca Sartorius.

Aparato para determinar punto de fusión marca Büchi, modelo 510.

Llenadora y selladora de dos boquillas.

Estufas de estabilidad a 37°C, 45°C, 60°C.

Refrigerador marca Mabe.

Horno esterilizador.

B. METODOS.

1. DETERMINACION DEL CONTENIDO DE FUROSEMIDA.

PREPARACION DE LA SOLUCION DE REFERENCIA: En un matraz volumétrico de 25 ml., pasar 10 mg. de furosemda sustancia de referencia, exactamente pesados; agregar 6 ml. de solución 0.1N de hidróxido de sodio, disolver, adicionar agua destilada al aforo y mezclar. Pasar 2 ml. de la solución resultante a un matraz volumétrico de 100 ml. y llevar al aforo con solución 0.02N de hidróxido de sodio, para obtener una concentración final de 8 mcg/ ml.

PREPARACION DE LA MUESTRA: En un matraz volumétrico de 100 ml., colocar 4 ml. de muestra (equivalente a 40 mg. de furosemda), diluir con agua al aforo y mezclar. Pasar 2 ml. de ésta solución a un segundo matraz volumétrico de 100 ml. y llevar a volúmen con solución 0.02N de hidróxido de sodio.

Determinar las absorbancias de la solución muestra y de la solución de referencia, en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 271 nm., utilizando solución 0.02N de hidróxido de sodio como blanco (17).

Realizar los cálculos necesarios para determinar la cantidad de furosemda en la muestra, de acuerdo a la fórmula siguiente:

$$\frac{\text{Abs pb}}{\text{Abs std}} \times \frac{\text{Peso std(mg)}}{25 \text{ ml.}} \times \frac{2 \text{ ml.}}{100 \text{ ml.}} \times \frac{\text{Potencia std}}{100\%} \times \frac{100 \text{ ml.}}{4 \text{ ml.}} \times \frac{100 \text{ ml.}}{2 \text{ ml.}} \times 100 = \text{mg. de furosemda en } 100 \text{ ml.}$$

2. IDENTIFICACION DE FUROSEMIDA MEDIANTE CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA.

SOPORTE: Cromatofolio de sílica gel F₆₅₄ de 0.2 mm. de espesor, activado durante 2 horas, a 60°C.

FASE MOVIL: Acetato de etilo: alcohol etílico: hidróxido de amonio (3: 1: 0.5).

PREPARACION DE LA CAMARA CROMATOGRAFICA: En una pared de la cámara cromatográfica de 22 X 22 cm., colocar papel filtro que cubra totalmente dicha pared. Adicionar 25 ml. de fase móvil y dejar saturar la cámara durante una hora.

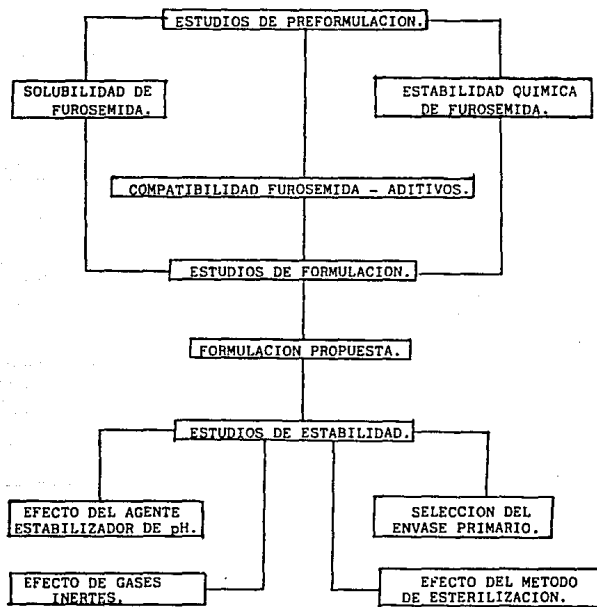
PREPARACION DE LA SOLUCION DE REFERENCIA: Pesar 10 mg. de furosemida, - sustancia de referencia, y colocarlos en un matraz volumétrico de 100 ml., - llevar a volúmen con solución 0.02N de hidróxido de sodio, mezclar.

PREPARACION DE LA SOLUCION MUESTRA: Pasar 1 ml. de la solución muestra (equivalente a 10 mg. de furosemida), a un matraz volumétrico de 100 ml., llevar al aforo con solución 0.02N de hidróxido de sodio.

PROCEDIMIENTO: Dividir el cromatofolio activado en carriles, y aplicar 1 mcl. de la solución de referencia, 1 mcl. de la solución muestra, en cada uno de los carriles respectivamente; dejar correr la fase móvil hasta que el frente del disolvente cubra las tres cuartas partes de la superficie del cromatofolio. Retirarlo de la cámara cromatográfica y dejarlo secar a temperatura ambiente. Colocar el cromatofolio bajo una lámpara ultravioleta, a una longitud de onda de 254 nm.; la solución muestra presenta un R_f similar al de la solución de referencia (18).

C. DESARROLLO EXPERIMENTAL.

Las actividades experimentales, realizadas en los estudios de preformulación, para el establecimiento de formulaciones de una solución inyectable de furosemda, se describen en el diagrama siguiente:



1. ESTUDIOS DE PREFORMULACION.

SOLUBILIDAD DE FUROSEMIDA EN DIFERENTES DISOLVENTES.

Colocar 100 mg. de muestra en un tubo de ensayo, adicionar el disolvente de 1 ml. en 1 ml., agitar el tubo después de cada adición, hasta obtener la disolución completa de la muestra. El procedimiento antes citado, es general para cada uno de los disolventes en estudio (agua, propilenglicol, aceite de ajonjolí, alcohol etílico, benzoato de bencilo, glicerina y solución 0.1N de hidróxido de sodio); la evaluación de cada uno de ellos se realiza en base a los criterios de solubilidad descritos en la F.E.U.M. (1988).

ESTABILIDAD QUIMICA DE FUROSEMIDA.

Para conocer las posibles rutas de degradación de furosemida, se sometió a condiciones extremas de hidrólisis ácida, hidrólisis básica y oxidación, de acuerdo a los procedimientos siguientes:

- Hidrólisis ácida: Colocar 100 mg. de furosemida en un tubo de ensayo, adicionar 10 ml. de solución 5N de ácido clorhídrico, mezclar; colocar en una estufa a 60°C durante 1 hora.

- Hidrólisis básica: Colocar 100 mg. de furosemida en un tubo de ensayo, adicionar 10 ml. de solución 5N de hidróxido de sodio, mezclar; colocar en una estufa a 60°C durante 1 hora.

- Oxidación: Colocar 100 mg. de furosemida en un tubo de ensayo, adicionar 10 ml. de solución al 3.8% de peróxido de hidrógeno (equivalente a 10.5 volúmenes de oxígeno), mezclar; colocar en una estufa a 60°C durante 1 hora.

La evaluación de las muestras se llevó a cabo mediante la observación visual (apariencia) y por cromatografía en capa fina, comparando con una sustancia de referencia de furosemida, como se indica en el procedimiento descrito en el punto B de éste capítulo.

COMPATIBILIDAD FUROSEMIDA - ADITIVOS.

La compatibilidad de la furosemida con los aditivos a utilizar en los estudios de formulación, se realizó mediante el procedimiento siguiente:

- Colocar en frascos viales transparentes de 5 ml. de capacidad, la mezcla furosemida - aditivos, de acuerdo a la Tabla No. 2.
- Introducir los frascos a una estufa de estabilidad a 60°C, durante 30 días.
- Evaluar las muestras a los 15 y 30 días, mediante observación visual (aparencia) (19, 20).

CANTIDAD DE FUROSEMIDA ADICIONADA	ADITIVO	CANTIDAD DE ADITIVO ADICIONADA
V E H I C U L O S		
150 mg.	Agua bidestilada	5 ml.
150 mg.	Hidróxido de sodio 0.1N	5 ml.
150 mg.	Glicerina	5 ml.
150 mg.	Benzoato de bencilo	5 ml.
150 mg.	Propilenglicol	5 ml.
150 mg.	Aceite de ajonjolí	5 ml.
150 mg.	Alcohol etílico	5 ml.
C O N S E R V A D O R E S		
150 mg.	Fenol	25mg. en 5ml. de agua 1 ml.
150 mg.	Acohol bencílico	
150 mg.	Metilparabeno	100 mg.
150 mg.	Propilparabeno	100 mg.
A G E N T E S A N T I O X I D A N T E S		
150 mg.	Acido ascórbico	100 mg.
150 mg.	Bisulfito de sodio	100 mg.
150 mg.	Acido tartárico	100 mg.
150 mg.	Acido cítrico	100 mg.
150 mg.	E.D.T.A. sódico	100 mg.
S O L U C I O N E S A M O R T I G U A D O R A S		
150 mg.	Buffer fosfatos pH 8.2	5 ml.
150 mg.	Buffer citratos pH 7.8	5 ml.
150 mg.	Buffer tartratos pH 9.3	5 ml.
T E N S I O A C T I V O S		
150 mg.	Tween 20	1 ml.
150 mg.	Tween 80	1 ml.

TABLA No. 2. Compatibilidad furosemida - aditivos.

2. ESTUDIOS DE FORMULACION.

El estudio de formulación, se llevó a cabo considerando los resultados obtenidos en el estudio de preformulación, proponiéndose la fórmula y el procedimiento de fabricación siguientes:

FORMULA UNITARIA:

Cada 100 ml. contienen:

Furosemida	1.000 g.
Hidróxido de sodio	0.200 g.
Fosfato monobásico de potasio	0.260 g.
Agua bidestilada c. b. p.	100.000 ml.

FORMULA DE FABRICACION:

Furosemida	8.000 g.
Hidróxido de sodio	1.600 g.
Fosfato monobásico de potasio	2.080 g.
Agua bidestilada c. b. p.	800.000 ml.

PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA:

1o. Disolver 1.60 g. de hidróxido de sodio, en aproximadamente 400 ml. - de agua bidestilada y calentar a ebullición.

2o. Agregar 8.00 g. de furosemida, agitar hasta completa disolución; dejar enfriar a temperatura ambiente.

3o. Disolver el fosfato monobásico de potasio, en 250 ml. de agua bidestilada.

NOTA: La cantidad será especificada en cada uno de los factores estudiados para la estabilidad del producto.

4o. Adicionar a la solución del paso No. 2, la producida en el paso No. 3. Ajustar el pH de la solución a un valor entre 8.0 y 9.0, con solución 0.1N de ácido clorhídrico y/o solución 0.1N de hidróxido de sodio, aforar la solución con agua bidestilada.

5o. Filtrar la solución a través de filtro Millipore, utilizando membrana de 0.45 micras.

6o. Envasar la solución en ampolletas de color ámbar y cerrar.

7o. Esterilizar en autoclave a 121°C, a 15 libras de presión, durante 30 minutos.

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.

El objetivo de éstos estudios, es determinar los efectos, sobre la estabilidad física y química de la solución inyectable de furosemda, de los factores siguientes:

- CONCENTRACION DEL AGENTE ESTABILIZADOR DE pH.
- SELECCION DEL ENVASE PRIMARIO.
- METODO DE ESTERILIZACION.
- EMPLEO DE GASES INERTES.

Para la realización de éstos estudios, se utilizó la fórmula de fabricación y el procedimiento de manufactura descrito en el "estudio de formulación"; las modificaciones a éste último, serán señaladas en cada uno de los estudios.

Para el diseño de los experimentos, se establecieron matrices de tratamientos, las cuáles se describirán en cada uno de los casos.

La evaluación se realizó mediante la observación visual (apariencia), pH de las soluciones y contenido de furosemda, de las ampollitas en estudio los análisis se realizaron por duplicado.

El tiempo de muestreo fue a los 7, 14, 21 y 30 días, en todos los casos.

EFECTO DEL AGENTE ESTABILIZADOR DE pH.

Para la preparación de la solución inyectable de furosemida, se utilizó el "Procedimiento de Manufactura", exceptuando el paso No. 3, en el cuál, - para la cantidad de fosfato monobásico de potasio, se empleó la matriz de tratamientos de 3 niveles de concentración de dicho agente estabilizante y dos niveles del valor de pH de la solución, (ajustando con solución 0.1N de ácido clorhídrico y/o solución 0.1N de hidróxido de sodio).

CONCENTRACION DEL AGENTE ESTABILIZADOR DE pH.	pH DE LA SOLUCION	
	8.0	9.0
0.13 %	A ₁	A ₄
0.26 %	A ₂	A ₅
0.39 %	A ₃	A ₆

Las ampollitas obtenidas, fueron colocadas en estufas de estabilidad, a las temperaturas de 5°C, 45°C, 60°C, a luz natural, manteniendo muestras a temperatura ambiente como referencia.

SELECCION DEL ENVASE PRIMARIO.

Para la preparación de la solución inyectable de furosemda, se siguió el "Procedimiento de Manufactura", empleando en el paso No. 3 de dicho procedimiento, tres niveles de concentración del agente estabilizante de pH, y el pH de la solución con un valor de 8.0; la matriz de tratamientos se señala en el cuadro siguiente:

CONCENTRACION DEL AGENTE ESTABILIZANTE DE pH	TIPO DE AMPOLLETA	
	AMBAR	TRANSPARENTE
0.13 %	B ₁	B ₄
0.26%	B ₂	B ₅
0.39 %	B ₃	B ₆

Las muestras fueron colocadas en estufas de estabilidad a las temperaturas de 5°C, 45°C, 60°C, y luz natural, manteniendo muestras a temperatura ambiente como referencia.

EFFECTO DEL METODO DE ESTERILIZACION.

Las soluciones utilizadas en éste estudio, se prepararon como se indica en el "Procedimiento de Manufactura", empleando en el paso No. 3 del mismo, la concentración de 0.26% P/V para el agente estabilizante de pH, y la matriz de tratamientos utilizada se señala en el cuadro siguiente:

pH DE LA SOLUCION	METODO DE ESTERILIZACION	
	AUTOCLAVE	FILTRACION
8.0	C ₁	C ₃
9.0	C ₂	C ₄

Las muestras fueron colocadas en estufas de estabilidad a las temperaturas de 5°C, 45°C, 60°C, a luz natural, manteniendo muestras a temperatura ambiente como referencia.

EFECTO DE GASES INERTES.

Las soluciones utilizadas en éste estudio, se prepararon como se indica en el "Procedimiento de Manufactura", empleando una concentración de 0.26% P/V del agente estabilizante de pH, utilizando atmósfera de gas inerte, durante el llenado de las ampollitas.

La matriz de tratamientos empleada, se señala en el cuadro siguiente:

pH DE LA SOLUCION	EFECTO DE GASES INERTES	
	OXIGENO	NITROGENO
8.5	D ₁	D ₂

Las muestras fueron sometidas a las temperaturas de 5°C, 37°C, 45°C, 60°C, a luz natural, manteniendo muestras a temperatura ambiente como referencia.

VIII. RESULTADOS.

1. ESTUDIOS DE PREFORMULACION.

SOLUBILIDAD DE FUROSEMIDA EN DIFERENTES DISOLVENTES.

DISOLVENTE	CRITERIO DE SOLUBILIDAD
Agua	Insoluble
Propilenglicol	Insoluble
Aceite de ajonjolí	Insoluble
Alcohol etílico	Soluble
Benzoato de bencilo	Insoluble
Glicerina	Muy soluble
Solución 0.1N de hidróxido de sodio	Soluble

TABLA No. 3. Resultados obtenidos en el estudio de solubilidad de furosemida en diferentes disolventes.

ESTABILIDAD QUIMICA DE FUROSEMIDA.

TIPO DE DEGRADACION	EVALUACION VISUAL	CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA (R _f)
HIDROLISIS ACIDA	Cambio de coloración	0.49
HIDROLISIS BASICA	Incoloro	0.728
OXIDACION	Incoloro	0.68

TABLA No. 4. Resultados obtenidos en el estudio de estabilidad química de furosemida.

ESTABILIDAD QUIMICA DE FUROSEMIDA.

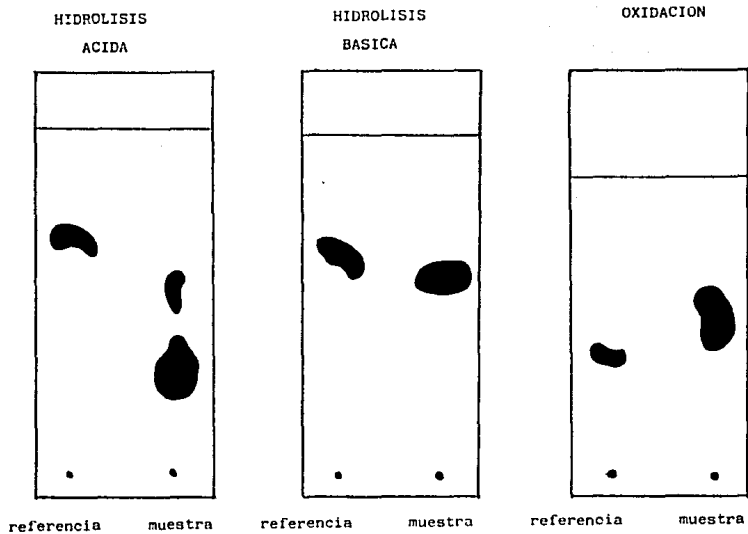


Figura No. 1. Cromatofolios obtenidos en el estudio de estabilidad química de furosemida.

COMPATIBILIDAD FUROSEMIDA - ADITIVOS.

ADITIVOS	RESULTADOS	OBSERVACIONES
V E H I C U L O S		
Agua bidestilada	Compatible	-----
Hidróxido de sodio (solución 0.1N)	Compatible	-----
Glicerina	Incompatible	Cambio de coloración
Benzoato de bencilo	Incompatible	Cambio de coloración
Alcohol etílico	Compatible	-----
Propilenglicol	Incompatible	Cambio de coloración
Aceite de ajonjolí	Compatible	-----
C O N S E R V A D O R E S		
Fenol	Compatible	-----
Alcohol bencílico	Incompatible	Cambio de coloración
Metilparabeno	Compatible	-----
Propilparabeno	Compatible	-----
A N T I O X I D A N T E S		
Acido ascórbico	Incompatible	Cambio de coloración
Bisulfito de sodio	Compatible	-----
Acido tartárico	Compatible	-----
Acido cítrico	Incompatible	Cambio de coloración
E.D.T.A. sódico	Incompatible	Cambio de coloración
S O L U C I O N E S A M O R T I G U A D O R A S		
Buffer fosfatos pH = 8.2	Compatible	-----
Buffer citratos pH = 7.8	Incompatible	Cambio de coloración
Buffer tartratos pH = 9.3	Compatible	-----
T E N S I O A C T I V O S		
Tween 20	Compatible	-----
Tween 80	Compatible	-----

TABLA No. 5. Resultados obtenidos en los estudios de compatibilidad furosemida - aditivos.

CONDICIONES DE ESTUDIO	TIEMPO DE MUESTRO (DIAS)	N U M E R O D E L O T E											
		A ₁		A ₂		A ₃		A ₄		A ₅		A ₆	
		pH	%*	pH	%*	pH	%*	pH	%*	pH	%*	pH	%*
I N I C I A L		7.85	100.01	8.11	100.01	8.18	98.94	8.89	97.93	8.92	99.885	9.05	98.52
5°C	7	7.88	100.65	8.17	100.12	8.21	98.73	8.98	100.12	8.45	98.47	8.87	98.73
	14	7.81	100.38	8.12	100.15	8.12	100.33	8.78	101.77	8.57	98.35	8.70	98.13
	21	7.80	100.00	8.08	99.0	8.13	98.75	8.89	96.9	8.78	98.7	8.68	99.17
	30	7.81	101.7	8.10	102.46	8.12	100.4	8.89	100.33	8.37	98.9	8.50	100.8
T.A.	7	7.85	100.01	8.11	99.95	8.21	98.0	8.95	97.96	9.01	100.07	9.05	98.12
	14	7.83	100.0	8.14	98.98	8.21	98.8	9.12	98.0	9.01	99.27	9.05	99.12
	21	7.87	100.0	8.09	99.97	8.15	97.98	8.80	97.7	8.95	99.05	8.95	98.73
	30	7.98	99.7	8.14	99.5	8.21	99.0	9.07	99.0	8.98	100.05	9.05	99.5
45°C	7	7.83	99.25	8.05	99.716	8.17	98.75	8.98	98.33	8.98	99.63	8.94	98.15
	14	7.89	99.98	8.08	99.97	8.14	100.33	9.14	98.33	8.95	99.75	8.85	99.0
	21	7.81	99.97	8.05	102.4	8.10	101.4	8.76	101.3	8.87	101.3	8.95	99.95
	30	8.01	101.12	8.07	101.4	8.14	101.0	9.15	98.2	8.70	98.73	8.93	100.33
60°C	7	7.55	100.15	8.08	101.15	8.07	99.07	8.95	96.87	9.05	98.35	8.86	98.21
	14	7.51	101.03	7.87	99.98	8.11	99.41	9.05	98.07	9.13	98.35	9.00	98.73
	21	7.67	101.73	7.89	102.4	7.98	100.8	8.53	98.9	8.93	99.3	8.55	99.53
	30	7.48	99.98	8.18	99.14	8.15	98.75	8.90	98.0	8.85	97.1	8.78	97.70
LUZ	7	7.82	100.01	8.11	100.16	8.12	98.58	8.92	97.23	8.92	97.74	8.91	98.35
	14	7.85	99.91	8.07	102.18	8.18	98.9	8.92	99.12	8.85	90.77	8.80	98.01
	21	7.79	99.80	8.05	101.21	8.17	98.8	8.87	97.2	8.92	99.13	8.92	98.53
	30	7.78	99.90	8.10	100.70	8.09	99.73	8.90	98.0	8.90	100.15	8.78	99.0

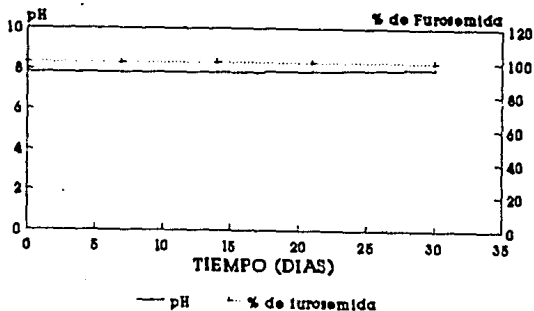
TABLA No. 6. Resultados obtenidos en el estudio de Concentración del Agente Estabilizante de pH.

* Contenido de furosenida en la muestra expresado en porcentaje.

EFFECTO DEL AGENTE ESTABILIZADOR DE pH.

Gráficas comparativas a 25°C y 60°C, para Lote A₁.

LOTE A1 25 C



LOTE A1 60 C

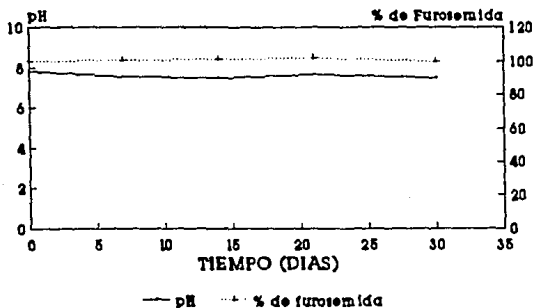
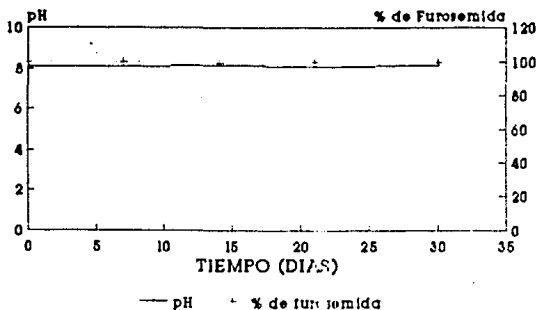


Figura No. 2. Gráficas pH contra tiempo y contenido de furosemda contra tiempo.

EFFECTO DEL AGENTE ESTABILIZADOR DE pH.

Gráficas comparativas a 25°C y 60°C, para Lote A₂.

LOTE A2 25 C



LOTE A2 60 C

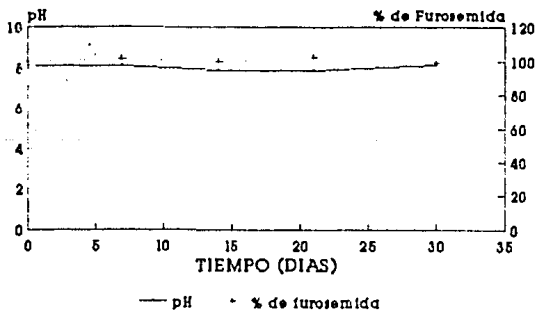
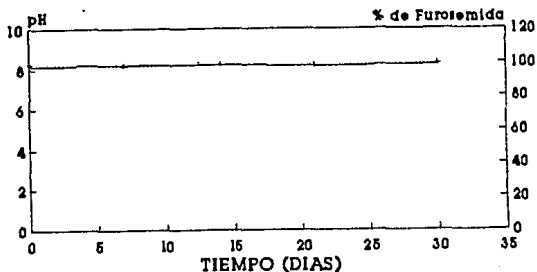


Figura No. 3. Gráficas pH contra tiempo y contenido de furosemida contra tiempo.

EFFECTO DEL AGENTE ESTABILIZADOR DE pH.

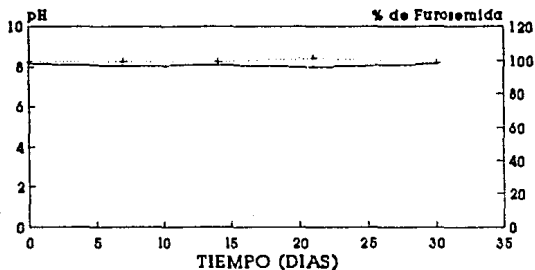
Gráficas comparativas a 25°C y 60°C, para Lote A₃.

LOTE A3 25 C



— pH + % de furosemida

LOTE A3 60 C

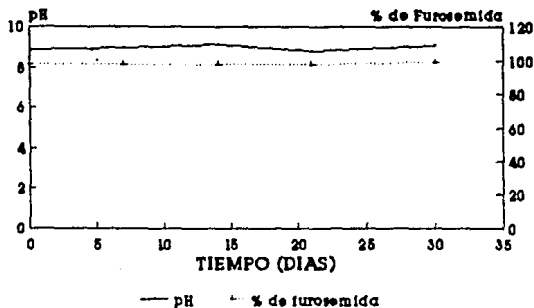


— pH + % de furosemida

Figura No. 4. Gráficas pH contra tiempo y contenido de furosemida contra tiempo.

EFFECTO DEL AGENTE ESTABILIZADOR DE pH.
Gráficas comparativas a 25°C y 60°C, para Lote A₄.

LOTE A4 25 C



LOTE A4 60 C

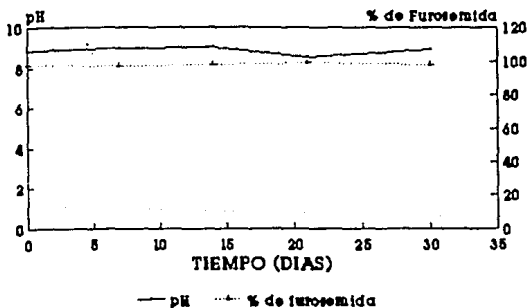
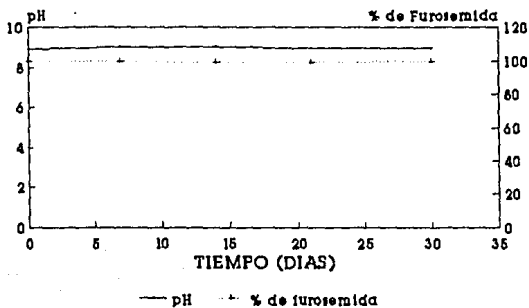


Figura No. 5. Gráficas pH contra tiempo y contenido de furosemida contra tiempo.

EFFECTO DEL AGENTE ESTABILIZADOR DE pH.

Gráficas comparativas a 25°C y 60°C, para Lote A5.

LOTE A5 25 C



LOTE A5 60 C

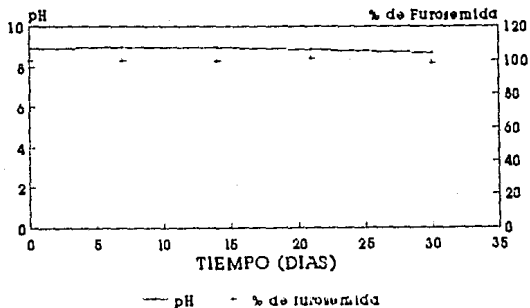
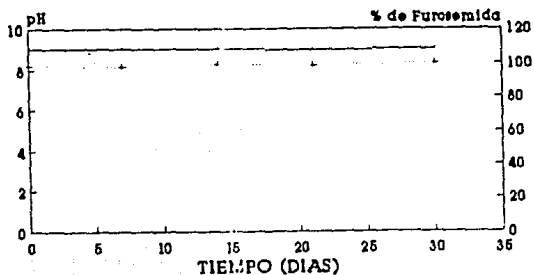


Figura No. 6. Gráficas de pH contra tiempo y contenido de furosemida contra tiempo.

EFFECTO DEL AGENTE ESTABILIZADOR DE pH.

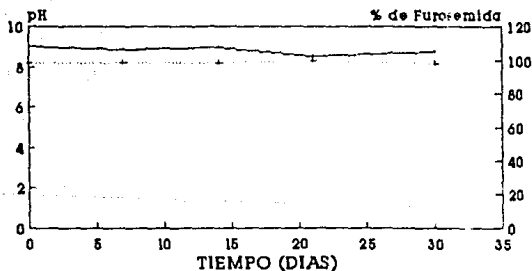
Gráficas comparativas a 25°C y 60 °C, para Lote A₆.

LOTE A6 25 C



— pH + % de furosemda

LOTE A6 60 C



— pH + % de furosemda

Figura No. 7. Gráficas pH contra tiempo y contenido de furosemda contra tiempo.

CONDICIONES DE ESTUDIO	TIEMPO DE MUESTREO (DIAS)	N U M E R O D E L O T E											
		B ₁		B ₂		B ₃		B ₄		B ₅		B ₆	
		pH	%*	pH	%*	pH	%*	pH	%*	pH	%*	pH	%*
I N I C I A L		7.85	100.01	8.11	100.01	8.18	99.946	8.35	98.87	8.25	98.87	8.43	99.96
5°C	7	7.88	100.85	8.17	100.12	8.21	98.73	8.13	99.33	8.15	98.87	8.40	99.73
	14	7.81	100.38	8.12	100.15	8.12	100.33	8.30	98.9	8.18	99.33	8.45	100.0
	21	7.80	100.0	8.08	99.0	8.13	98.75	8.13	99.15	8.18	98.53	8.23	98.08
	30	7.81	101.7	8.10	102.46	8.12	100.4	8.30	98.35	8.20	98.3	8.37	98.3
T.A.	7	7.98	99.7	8.14	99.50	8.21	99.0	8.27	99.15	8.31	98.9	8.45	99.9
	14	7.83	100.0	8.14	98.98	8.21	98.8	8.35	99.15	8.28	99.11	8.50	99.73
	21	7.87	100.0	8.09	99.97	8.15	98.78	8.38	99.20	8.28	99.15	8.47	100.0
	30	7.98	99.70	8.14	99.50	8.21	99.0	8.43	98.33	8.35	98.53	8.43	98.98
45°C	7	7.83	99.25	8.05	99.716	8.17	98.75	8.31	99.23	8.28	99.15	8.50	98.89
	14	7.89	99.98	8.08	99.97	8.14	100.33	8.30	98.75	8.31	98.23	8.48	98.53
	21	7.81	99.97	8.05	102.4	8.10	101.4	8.34	98.23	8.28	98.09	8.42	98.78
	30	8.01	101.12	8.07	101.4	8.14	101.0	8.35	97.78	8.32	97.73	8.47	97.54
60°C	7	7.55	100.15	8.08	101.05	8.07	99.07	8.28	98.90	8.23	98.90	8.42	99.25
	14	7.51	100.03	7.87	99.98	8.11	99.47	8.27	99.45	8.20	98.59	8.43	99.80
	21	7.67	101.73	7.89	102.4	7.98	100.8	8.28	98.70	8.23	98.33	8.38	98.45
	30	7.48	99.98	8.18	99.13	8.15	98.75	8.40	97.33	8.35	98.0	8.50	98.0
LUZ	7	7.82	100.01	8.11	100.16	8.12	98.58	8.33	98.71	8.23	98.73	8.38	99.85
	14	7.85	99.91	8.07	102.18	8.18	98.9	8.29	99.12	8.23	99.25	8.37	100.07
	21	7.79	99.80	8.05	101.21	8.17	98.80	8.28	98.75	8.20	98.0	8.30	98.23
	30	7.78	99.90	8.10	100.70	8.09	99.73	8.30	98.30	8.30	97.73	8.37	97.98

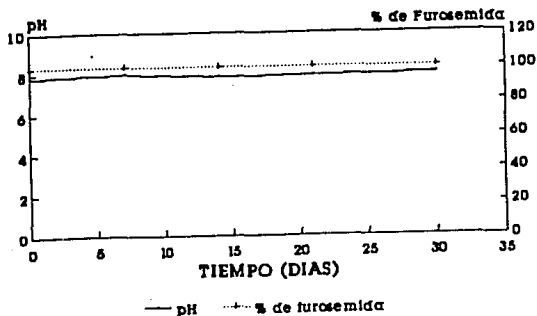
TABLA No. 7. Resultados obtenidos en el estudio de la Selección del Envase Primario.

* Contenido de furosemida en la muestra, expresado en porcentaje.

SELECCION DEL ENVASE PRIMARIO.

Gráficas comparativas a 25°C y Luz, para Lote B₁.

LOTE b1 25 C



LOTE B1 LUZ

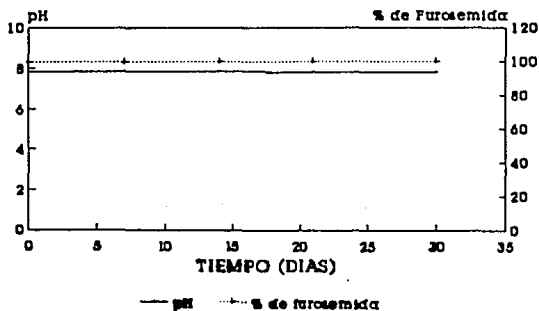
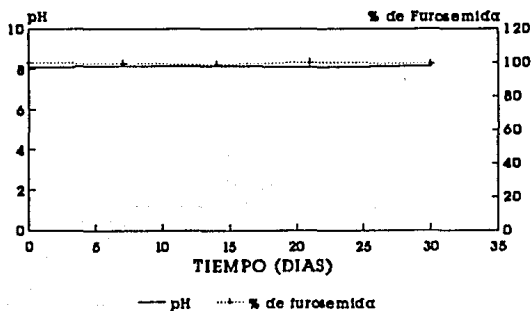


Figura No. 8. Gráficas de pH contra tiempo y contenido de furosemida contra tiempo.

SELECCION DEL ENVASE PRIMARIO.

Gráficas comparativas a 25°C y Luz, para Lote B₂.

LOTE b2
25 C



LOTE B2
LUZ

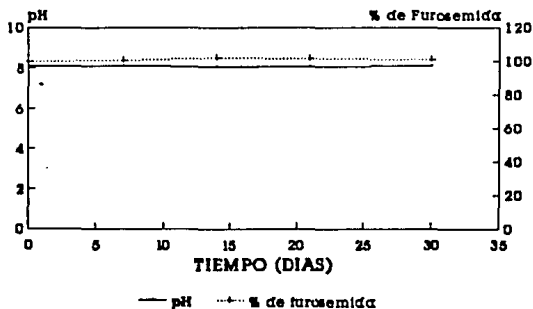
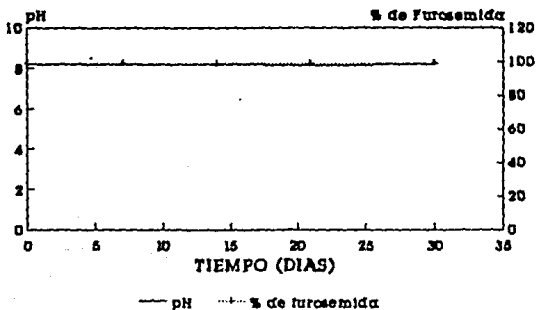


Figura No. 9. Gráficas de pH contra tiempo y contenido de furosemda contra tiempo.

SELECCION DEL ENVASE PRIMARIO.

Gráficas comparativas a 25°C y luz, para Lote B₃.

LOTE b3
25 C



LOTE B3
LUZ

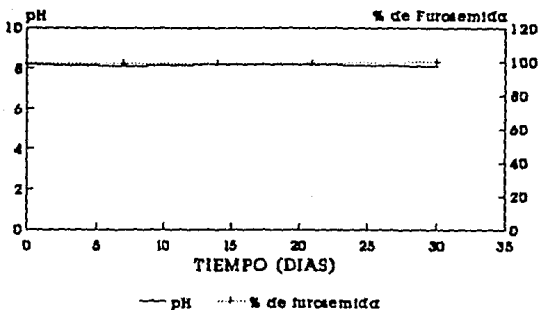
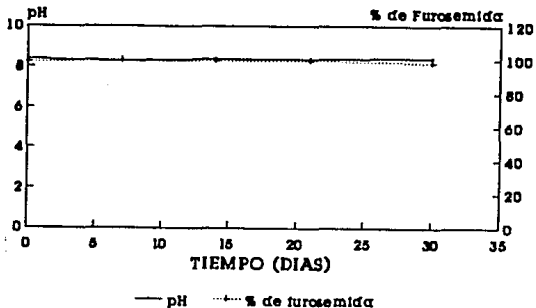


Figura No. 10. Gráfica de pH contra tiempo y contenido de furosemida contra tiempo.

SELECCION DEL ENVASE PRIMARIO.

Gráficas comparativas a 25°C y Luz, para Lote B₄.

LOTE b4
25 C



LOTE B4
LUZ

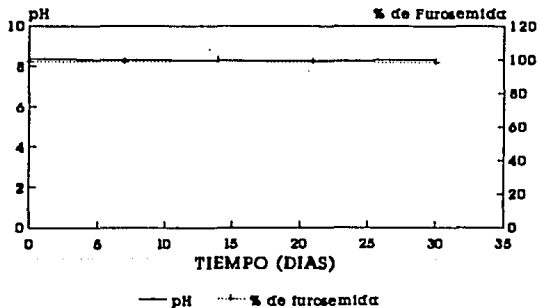
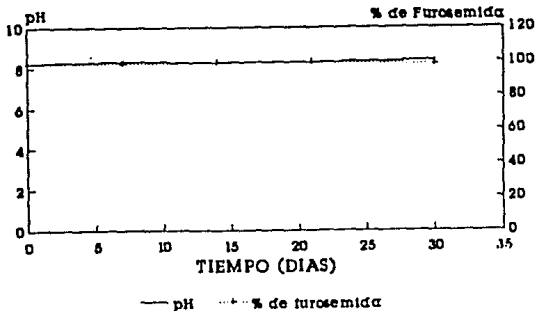


Figura No. 11. Gráficas de pH contra tiempo y contenido de furosemida contra tiempo.

SELECCION DEL ENVASE PRIMARIO.

Gráficas comparativas a 25°C y Luz, para Lote B₅.

LOTE b5
25 C



LOTE B5
LUZ

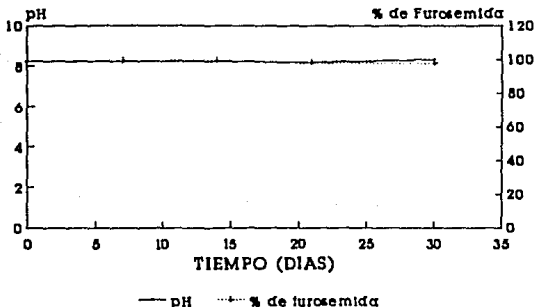
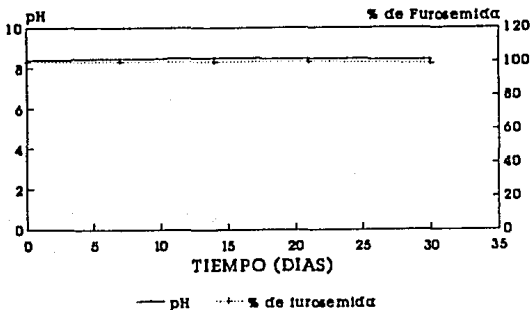


Figura No. 12. Gráficas de pH contra tiempo y contenido de furosemda contra tiempo.

SELECCION DEL ENVASE PRIMARIO.

Gráficas comparativas a 25°C y Luz, para Lote B₆.

LOTE b6
25 C



LOTE B6
LUZ

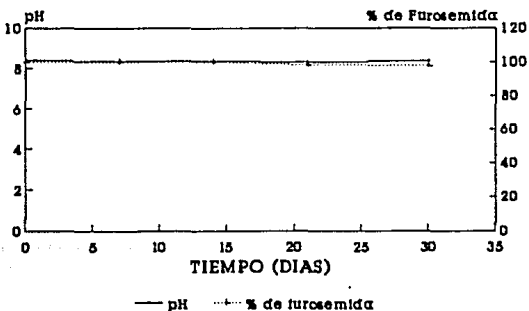


Figura No. 13. Gráficas de pH contra tiempo y contenido de furosemida contra tiempo.

CONDICIONES DE ESTUDIO	TIEMPO DE MUESTRO (DIAS)	N U M E R O D E L O T E							
		C ₁		C ₂		C ₃		C ₄	
		pH	%*	pH	%*	pH	%*	pH	%*
I N I C I A L		8.11	100.01	8.92	99.885	8.06	99.965	9.08	101.8
5°C	7	8.17	100.12	8.45	98.47	7.97	100.1	9.05	100.43
	14	8.12	100.15	8.57	98.35	8.13	99.75	8.80	100.05
	21	8.08	99.0	8.78	98.7	8.04	99.78	9.01	100.0
	30	8.10	102.46	8.37	98.9	8.13	100.0	8.89	102.7
T.A.	7	8.11	99.95	9.01	100.0	8.05	100.05	9.13	99.74
	14	8.14	98.98	9.01	99.27	7.75	100.0	9.05	100.75
	21	8.09	99.97	8.95	99.05	8.05	100.0	9.08	100.75
	30	8.14	99.5	8.98	100.01	8.10	99.75	9.01	98.9
45°C	7	8.05	99.716	8.98	99.63	8.06	99.95	9.15	99.76
	14	8.08	99.97	8.95	99.75	8.00	99.50	9.10	100.0
	21	8.05	102.4	8.87	101.3	8.04	102.7	9.11	101.85
	30	8.07	101.4	8.90	98.73	8.18	98.02	8.97	97.73
60°C	7	8.08	101.05	9.05	98.38	8.00	99.98	9.07	99.27
	14	7.87	99.98	9.13	98.35	8.08	99.33	8.83	99.75
	21	7.89	102.4	8.93	99.30	8.07	101.8	9.07	100.75
	30	8.18	99.13	8.85	97.10	8.18	99.06	8.75	100.00
WZ	7	8.11	100.16	8.92	99.74	8.00	99.98	9.07	100.05
	14	8.07	102.18	8.85	90.77	8.18	100.01	9.00	99.78
	21	8.05	101.21	8.92	99.13	8.12	99.90	9.11	99.75
	30	8.10	100.7	8.90	100.15	8.03	99.75	9.00	101.00

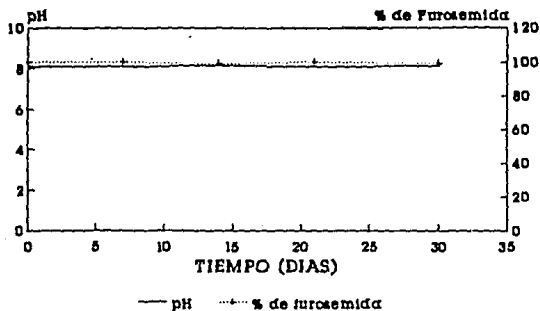
TABLA No. 8. Resultados obtenidos en el estudio del efecto del Método de Esterilización.

* Contenido de furosemida en la muestra, expresado en porcentaje.

EFFECTO DEL METODO DE ESTERILIZACION.

Gráficas comparativas a 25°C y 60°C, para Lote C₁.

LOTE c1
25 C



LOTE c1
60 C

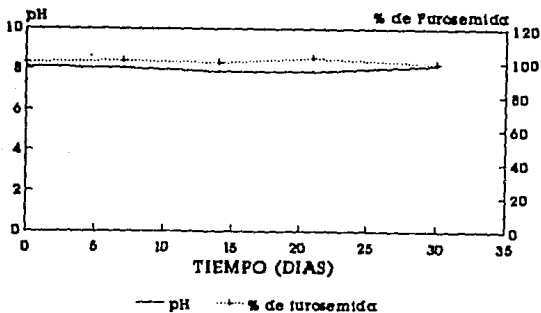
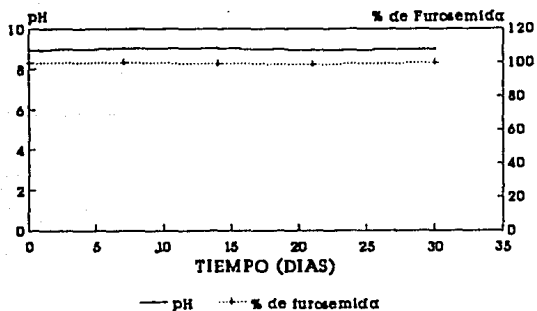


Figura No. 14. Gráficas pH contra tiempo y contenido de furosemida contra tiempo.

EFFECTO DEL METODO DE ESTERILIZACION.

Gráficas comparativas a 25°C y 60°C, para Lote C₂.

LOTE c2 25 C



LOTE c2 60 C

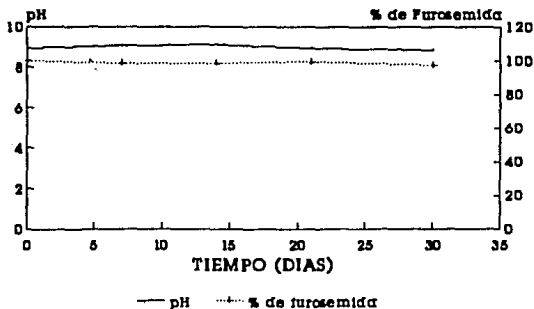
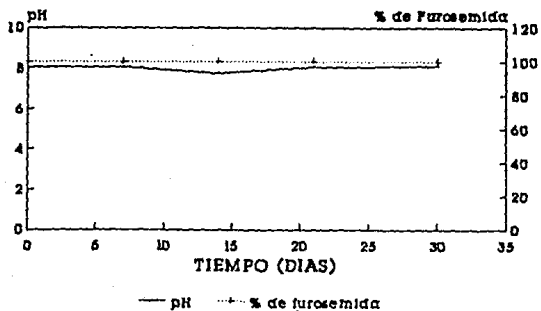


Figura No. 15. Gráficas pH contra tiempo y contenido de furosemida contra tiempo.

EFFECTO DEL METODO DE ESTERILIZACION.

Gráficas comparativas a 25°C y 60°C, para Lote C₃.

LOTE c3
25 C



LOTE c3
60 C

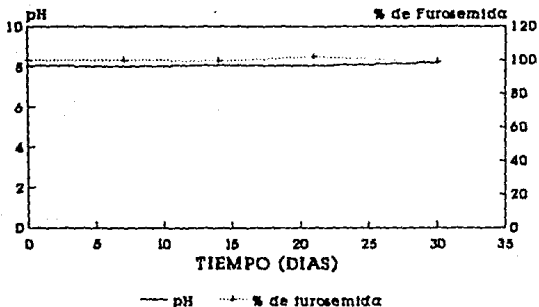
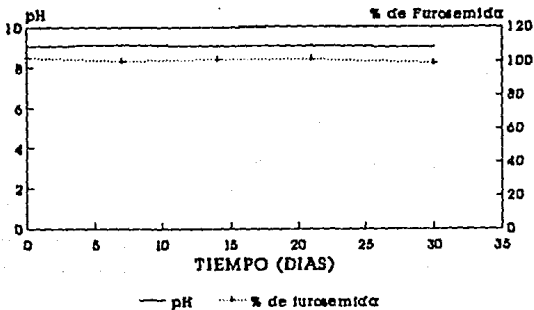


Figura No. 16. Gráficas de pH contra tiempo y contenido de furosemida contra tiempo.

EFFECTO DEL METODO DE ESTERILIZACION.

Gráficas comparativas a 25°C y 60°C, para Lote C₄.

LOTE c4
25 C



LOTE c4
60 C

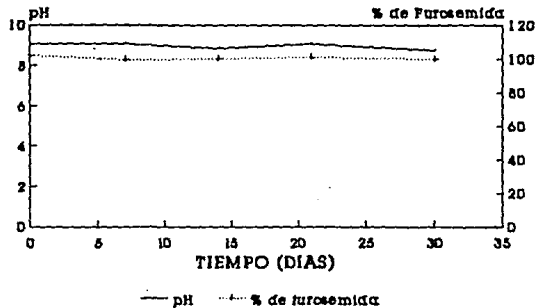


Figura No. 17. Gráficas de pH contra tiempo y contenido de furosemida contra tiempo.

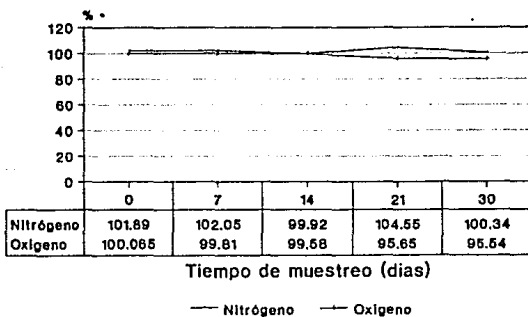
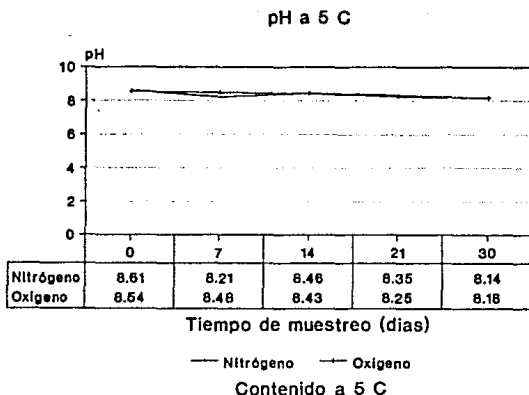
CONDICIONES DE ESTUDIO	TIEMPO DE MUESTREO (DIAS)	NUMERO DE LOTE			
		D ₁		D ₂	
		pH	%	pH	%
I N I C I A L		8.61	101.89	8.54	100.065
5°C	7	8.21	102.05	8.48	99.81
	14	8.46	99.92	8.43	99.58
	21	8.35	104.55	8.25	95.65
	30	8.14	100.34	8.18	95.54
T.A.	7	8.52	101.95	8.46	99.85
	14	8.28	102.17	8.36	99.65
	21	8.52	101.75	8.27	92.07
	30	8.25	99.53	8.11	93.88
37°C	7	8.15	102.13	8.48	99.78
	14	8.20	99.78	8.38	99.13
	21	8.23	101.53	8.23	93.45
	30	8.24	99.40	8.19	93.23
45°C	7	8.28	101.91	8.35	98.81
	14	8.35	102.08	8.34	99.58
	21	8.11	100.01	8.12	91.50
	30	8.12	101.68	8.30	96.88
60°C	7	8.28	101.79	8.43	99.53
	14	8.21	100.01	8.25	99.51
	21	8.20	102.17	8.23	89.13
	30	8.14	100.43	8.27	88.78
LUZ	7	8.21	101.75	8.37	98.62
	14	8.32	101.55	8.33	98.20
	21	8.14	100.01	7.98	89.36
	30	8.31	99.89	8.08	94.57

TABLA No. 9. Resultados obtenidos en el estudio del efecto de Gases Inertes.

* Contenido de furosemida en la muestra, expresado en porcentaje.

EFFECTO DE GASES INERTES.

Gráficas comparativas a 5°C, para Lotes D₁ y D₂.

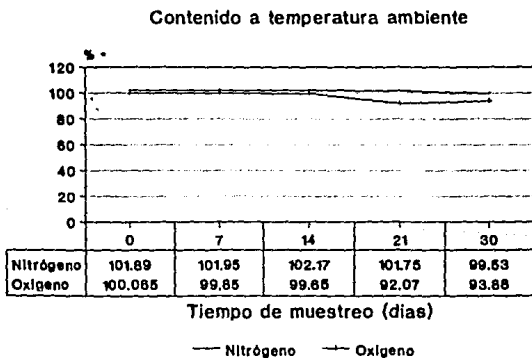
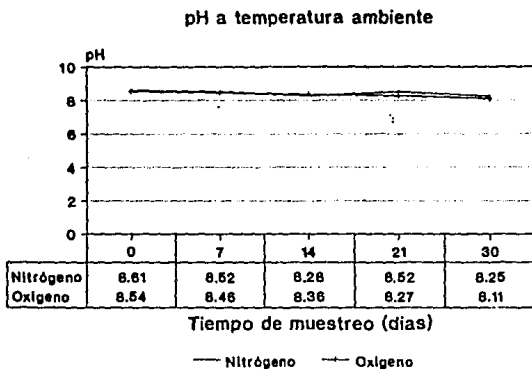


- Contenido de furosemida en la muestra, expresado en porcentaje

Figura No. 18. Gráficas de pH contra tiempo y contenido de furosemida contra tiempo.

EFFECTO DE GASES INERTES.

Gráficas comparativas a temperatura ambiente, para Lotes D₁ y D₂.



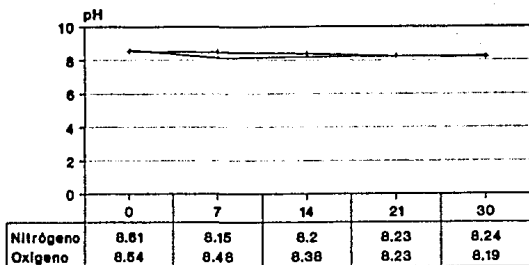
* Contenido de furosemda en la muestra, expresado en porcentaje

Figura No. 19. Gráfica de pH contra tiempo y contenido de furosemda contra tiempo.

EFFECTO DE GASES INERTES.

Gráficas comparativas a 37°C, para Lótes D₁ y D₂.

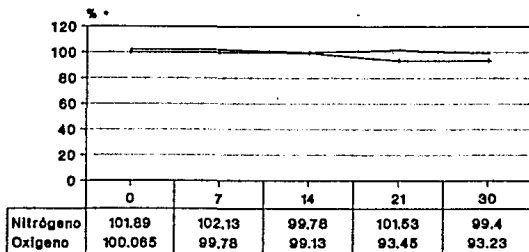
pH a 37 C



Tiempo de muestreo (días)

— Nitrógeno - - - Oxígeno

Contenido a 37 C



Tiempo de muestreo (días)

— Nitrógeno - - - Oxígeno

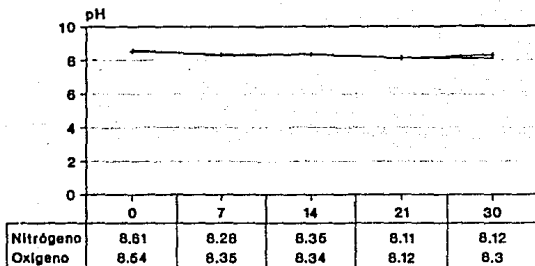
* Contenido de furosemda en la muestra, expresado en porcentaje

Figura No. 20. Gráficas de pH contra tiempo y contenido de furosemda contra tiempo.

EFFECTO DE GASES INERTES.

Gráficas comparativas a 45°C, para Lotes D₁ y D₂.

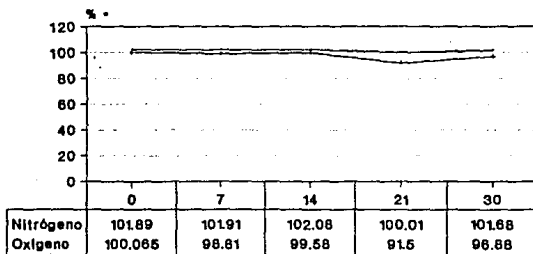
pH a 45 C



Tiempo de muestreo (días)

— Nitrógeno - - - Oxígeno

Contenido a 45 C



Tiempo de muestreo (días)

— Nitrógeno - - - Oxígeno

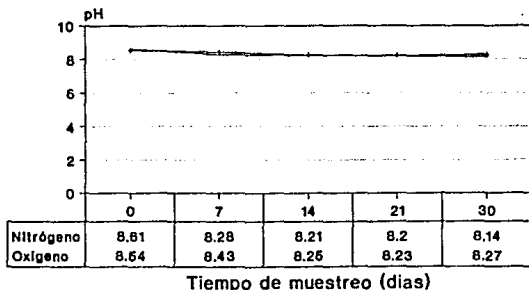
* Contenido de furosemina en la muestra, expresado en porcentaje

Figura No. 21. Gráficas de pH contra tiempo y contenido de furosemina contra tiempo.

EFFECTO DE GASES INERTES.

Gráficas comparativas a 60°C, para Lotes D₁ y D₂.

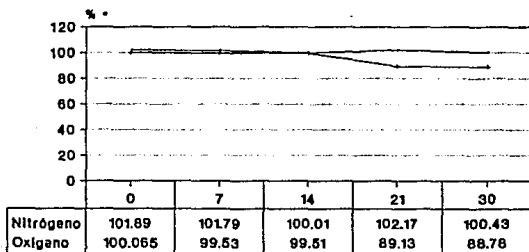
pH a 60 C



Tiempo de muestreo (días)

— Nitrógeno — Oxígeno

Contenido a 60 C



Tiempo de muestreo (días)

— Nitrógeno — Oxígeno

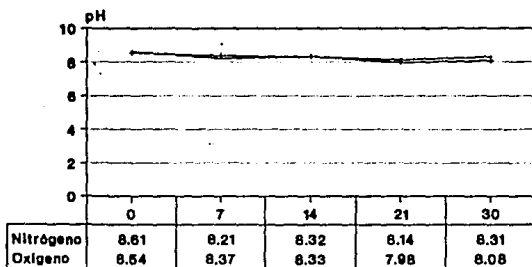
* Contenido de furosemida en la muestra, expresado en porcentaje

Figura No. 22. Gráficas de pH contra tiempo y contenido de furosemida contra tiempo.

EFFECTO DE GASES INERTES.

Gráficas comparativas a la luz, para Lotes D₁ y D₂.

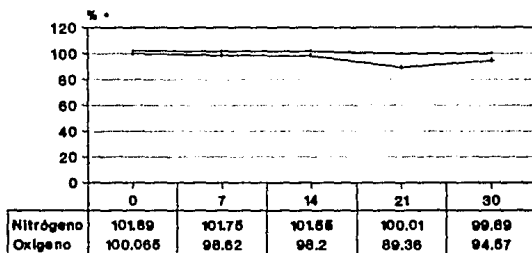
Efecto de la luz en el pH



Tiempo de muestreo (días)

— Nitrógeno — Oxígeno

Efecto de la luz en el contenido



Tiempo de muestreo (días)

— Nitrógeno — Oxígeno

- Contenido de furosemda en la muestra, expresado en porcentaje

Figura No. 23. Gráficas de pH contra tiempo y contenido de furosemda contra tiempo.

IX. DISCUSION DE RESULTADOS.

En los estudios de preformulación, se determinó la solubilidad de furosemida en diferentes disolventes (Tabla No. 3), encontrándose mayor solubilidad en la solución acuosa de hidróxido de sodio, alcohol etílico y glicerina, de los cuáles, basándonos en los resultados obtenidos en el estudio de compatibilidad furosemida - aditivos, se determinó la utilización de la solución acuosa de hidróxido de sodio como vehículo.

En la determinación de la estabilidad química de furosemida, se encontró que ésta puede sufrir reacciones hidrolíticas en medio ácido, por lo que se estableció el pH de la solución en un rango de 8.0 a 9.0; y basándonos nuevamente en los resultados obtenidos en el estudio de compatibilidad (Tabla No. 5), se estableció el empleo de fosfato monobásico de potasio como agente estabilizante de pH, para la solución.

Así mismo, considerando los estudios de preformulación, se propuso para la solución inyectable de furosemida, la fórmula unitaria y el procedimiento de manufactura.

En el estudio de la concentración del agente estabilizante, a diferentes valores de pH de la solución, de las concentraciones empleadas 0.13%, 0.26%, y 0.39%, los resultados (Tabla No. 6), nos indican como óptima la de 0.26% p/v ya que observando las figuras Nos. 3 y 6, correspondientes a los lotes fabricados con ésta concentración de fosfato monobásico de potasio y pH de 8.0 y 9.0 respectivamente, los datos presentan menor variación en comparación con las otras figuras.

Para la selección del envase primario, los resultados (Tabla No. 7) y

las figuras Nos. 8 a 13, no indican diferencias significativas entre lotes; - sin embargo, basándonos en la fotosensibilidad de furosemida¹, se elige la - ampollita de vidrio tipo I color ámbar, como envase primario para la solución inyectable de furosemida.

En los experimentos realizados para la selección del método de esterilización, tanto los resultados (Tabla No. 8), como las gráficas (Figuras Nos. - 14 a 17), nos indican que es posible utilizar el método de esterilización por filtración a través de membrana 0.22 micras, y/o el terminal por autoclave.

En los resultados obtenidos en el estudio del efecto de gases inertes - (Tabla No. 9), encontramos variaciones en el valor del contenido de furosemida de cada uno de los lotes, ya que se observa en las gráficas (Figuras Nos. 18 a 23), el lote fabricado con oxígeno, presenta disminución del contenido de - furosemida con respecto al tiempo, aún a 5°C, el pH de la solución no sufre - cambio alguno. Por lo que el envasado de la solución inyectable de furosemida en atmósfera de nitrógeno, nos asegura la estabilidad del producto al eliminar el oxígeno presente, evitando así reacciones de degradación.

¹ Ver página 5.

Se han reportado cambios de coloración de las soluciones expuestas a la luz, Trissel, L., HANDBOOK OF INJECTABLE DRUGS. Second edition. Elsevier/ North-Holland Biomedical Press. New York. (1980). pág. 228.

X. CONCLUSIONES.

Se desarrolló una formulación para la solución inyectable de furosemida, estableciéndose:

A. COMPONENTES DE LA FORMULA:

Se seleccionó como vehículo, la solución acuosa de hidróxido de sodio y como agente estabilizante de pH, el fosfato monobásico de potasio al 0.26% P/V.

B. CONDICIONES DEL PROCESO DE MANUFACTURA:

Se determinó como óptimo el rango de pH de 8,5 a 9,0, para la solución inyectable.

Se seleccionó como envase primario, la ampolleta de vidrio tipo I de color ámbar.

Se estableció como método de esterilización para el producto, la filtración por membrana durante el envasado, y la esterilización terminal por autoclave.

Se recomienda el burbujeo de nitrógeno también durante el envasado y durante la fabricación del producto, a fin de mantener su estabilidad.

Se propone que los resultados obtenidos en éste trabajo, sirvan de base para que el proyecto se concluya, y la solución inyectable de furosemida así establecida, cumpla con las características de calidad.

XI. BIBLIOGRAFIA.

1. Goodman, A.; Goodman, L.; Gilman, A. THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS. Sixth edition. Macmillan Publishing Co. New York (1985). pp. 882 - 886.
2. REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES. Mack Publishing Company. 16th. edition. U.S.A. (1980). pp. 873 - 876.
3. *ibid.* (1). pp. 911 - 913.
4. CUADRO BASICO DE MEDICAMENTOS DEL SECTOR SALUD. (1989). SSA. IMSS. ISSSTE. DIF.
5. *ibid.* (1). pp. 914 - 915.
6. Turco, S.; King, R. STERILE DOSAGE FORMS. Second edition. Lea & Febiger. U.S.A. (1979). pp. 8 - 12.
7. BRITISH PHARMACEUTICAL CODEX. (1978). pp. 105.
8. JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES. Vol. 67, No. 6 (1978). pp. 808 - 811.
9. MARTINDALE. THE EXTRA PHARMACOPOEIA. The Pharmaceutical Press. 26th. edition. London (1982).
10. FARMACOPEA NACIONAL DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS (1988). pp. 950.

11. *ibid.* (6). pp. 15 - 17.
12. PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY. Vol. 8, No. 6, (1984). pp. 42 - 43.
13. Motola, S.; Agharkar, S. PREFORMULATION RESEARCH OF PARENTERAL MEDICATIONS. Lea & Febiger. U.S.A. (1978). pp. 89 - 170.
14. *ibid.* (2). pág. 2064.
15. *ibid.* (10). pp. 451 - 452.
16. Lachman, L.; Lieberman, H. THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY. Second edition. Lea & Febiger. U.S.A. (1980). pp. 28 - 32.
17. THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA XXI. (1984). pp. 454 - 456.
18. CHEMICAL ABSTRACTS. Vol. 90. (1979). pp. 402 - 405.
19. PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY. Vol. 8, No. 6, (1984). pp. 43 - 46.
20. *ibid.* (13). pp. 112 - 115.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA