



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

“Estabilidad del Acido Oxolínico en
diferentes envases”

T E S I S

Que para obtener el título de
QUIMICO FARMACOBIOLOGO

p r e s e n t a :

RODOLFO ORTEGA COLUNGA



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

Tesis 1977
M-~~311~~ 311
ECHA _____
*XOC _____
S _____



JIMIQA

A MIS PADRES.

A MI ESPOSA.

PRESIDENTE	Profa. Q.F.B.	Ma. del Consuelo Hidalgo Mondrágón
VOCAL	Profa. Q.F.B.	Etelvina Medrano de Jaime
SECRETARIO	Prof. Q.F.B.	Miguel Angel Cevallos - Leal
1er. SUPLENTE	Prof. Q.F.B.	Francisco Miquelez Prieto
2o. SUPLENTE	Prof. Q.F.B.	Rafael Zendejas y Guizar

C O N T E N I D O

CAPITULO	I.	INTRODUCCION
		1.- Objetivo del Trabajo
		2.- Generalidades y Característi-- cas de los envases.
		3.- Generalidades de Acido Oxolín <i>ic</i> o.
CAPITULO	II.	PARTE EXPERIMENTAL
		1.- Material y Equipo.
		2.- Determinación Analítica del - Acido Oxilínico.
		3.- Pruebas a las que se sometie-- ron. las muestras.
		4.- Resultados.
CAPITULO	III.	DISCUSIONES Y CONCLUSIONES
CAPITULO	IV.	RESUMEN
		BIBLIOGRAFIA

CAPITULO I.

INTRODUCCION.

1.- OBJETIVO DEL TRABAJO.

El desarrollo del presente trabajo tiene como objetivo hacer la selección del mejor envase farmacéutico para tabletas de ácido oxolínico, por comparación de los resultados obtenidos del estudio de las estabilidades a que se sometieron dichas tabletas en tres diferentes tipos de empaque.

Por ser un estudio principalmente del envase, lo que más nos interesa es las probables reacciones que pudieran haber entre los componentes de las formas farmacéuticas con el envase o viceversa, por lo que únicamente se harán determinaciones del ácido oxolínico y se comparará la cantidad obtenida a diferentes tiempos, sin hacerse las cinéticas químicas, ya que el estudio principal es del envase y las probables reacciones que pudieran efectuarse. - Si hubiera una baja considerable en la cantidad del principio activo se estudiará su cinética química.

En la industria farmacéutica es absolutamente indispensable realizar estudios de estabilidad de las formas farmacéuticas acondicionadas en diversos empaques, ya sea estudios de comparación entre los diferentes materiales de empaque que se conocen o estudios rutinarios, una vez que el producto ya se encuentra en el mercado.

La selección del mejor envase para productos farmacéuticos específicos es de gran importancia, -

se deben tener en cuenta factores como: tipo de producto, higroscopicidad, posibles reacciones con el envase; debido a ésto se recomienda determinarle al producto una serie de pruebas físicas y químicas tales como: aspecto, color, desintegración, dureza y estabilidad del producto farmacéutico con respecto al envase, a diferentes temperaturas y condiciones de humedad.

Anteriormente era difícil realizar estudios de estabilidad medicamentos, aunque se recomendaba conservarlos protegidos de la luz, calor y humedad, no se podía medir de una manera cuantitativa los efectos que estos factores causaban y los estudios se basaban principalmente sobre los caracteres organolépticos. (1).

Se han realizado estudios donde se puede predecir la velocidad de degradación de determinados compuestos como son: vitamina A, B y C en tabletas, en tiempos razonables cortos, que nos permiten cuantificar el efecto del calor, humedad y de la luz de una manera bastante exacta (5, 6, 7, 8 y 9).

Tanto el recipiente como la formulación deberán considerarse como una sola entidad dependiendo del producto que se trate, el recipiente puede proporcionar diferentes funciones, pero las más importantes son las siguientes:

- 1.- Proteger su contenido contra la luz, aire y humedad, CO_2 y microorganismos.
- 2.- Proveer el camino adecuado de administración del producto.
- 3.- Dar al producto una apariencia adecuada-

y hacerlo fácilmente identificable. (2).

La experiencia ha demostrado que virtualmente todos los productos se deterioran en cierto grado - con el transcurso del tiempo, tanto la velocidad como la magnitud del deterioro varían dependiendo del fármaco y la velocidad es influenciada por las condiciones ambientales. Debido a ésto es conveniente llevar a cabo pruebas de estabilidad del producto.

2.- GENERALIDADES Y CARACTERISTICAS DE LOS ENVASES.

Se debe tener principal interés en el acondicionamiento de los productos farmacéuticos con el - fin de mantener las condiciones originales estudiadas en el empaque. Entre los principales materiales empleados tenemos: vidrio, metal, hule y plásticos.

VIDRIO: Es muy común usarlo como envase farmacéutico, ya que ofrece cualidades protectoras muy superiores a cualquier otro envase; se encuentra en diferentes formas y tamaños, capacidad y costo.

Es químicamente inerte, impermeable, duro y rígido (aceptado por la F.D.A.), no se deteriora - con el tiempo, es una barrera infranqueable excelente, de fácil esterilización.

Entre sus desventajas se cuentan: alta fragilidad, peso excesivo y diseño de cierre.

METAL: Resulta un envase farmacéutico atractivo, ya que permite dosificaciones exactas. Con buen cierre y adecuada protección al producto, ofrece poco peso y flexibilidad.

Su principal desventaja es su reactividad y alto costo.

HULE: El hule es usado en la industria farmacéutica principalmente para tapones en frascos viales multi dosis y jeringas desechables.

Los polímeros de hule más comunes son: Natural, Neopreno y Hule butílico.

Sus inconvenientes son que puede absorber ingredientes activos de las soluciones parenterales, - preservativos antimicrobianos y otros materiales, y uno o más componentes del hule pueden solubilizarse en el seno del líquido. Esto puede interferir con - el análisis químico; afectar al inyectable dando pirogenicidad o toxicidad; interaccionar con el pre--servativo causando inactivación, o bien, afectar la estabilidad física o química del producto.

PLASTICOS: Los plásticos como envases han probado - ser muy útiles por muchas razones, incluyendo la facilidad con la cual pueden ser formados, por su alta calidad y su libertad de diseño.

Los envases plásticos son extremadamente resistentes y seguros.

Los contenedores farmacéuticos utilizan prin--cipalmente; Polietileno, Polipropileno, Cloruro de Polivinilo, Poliestireno y últimamente Polimetilmetacrilato, Polietilentereftalato, Politrifluoroetileno y poliaminas.

Cualesquiera que sean los fenómenos que ac--tuén sobre determinado empaque de material plásti--co, es difícil de prever como se comportará con -

respecto a un medicamento dado, pero es fácil utilizar los procedimientos de medida habituales para estudiar éste comportamiento. El control de calidad de los recipientes de material plástico es de vital importancia.

Las guías para la evaluación de éstos materiales se ofrece en las diferentes farmacopeas como: U.S.P., B.P., N.F., etc.

En el campo farmacéutico, el estudio de la permeabilidad es indispensable para el estudio de un buen empaque, el acondicionamiento no es un asunto de fantasía, debe proteger al medicamento y asegurar su conservación.

Se han realizado una serie de estudios en base a las propiedades que ofrecen los plásticos como protectores en contra de la humedad y permeabilidad de los gases (13, 14 y 15).

Uno de los principales trabajos realizados sobre las características, interacciones y propiedades de los plásticos, han sido presentados por Autton (16, 17). Además se han establecido controles de calidad para materiales plásticos (18) y procedimientos para la valoración de toxicidad (19, 20, 21, 22).

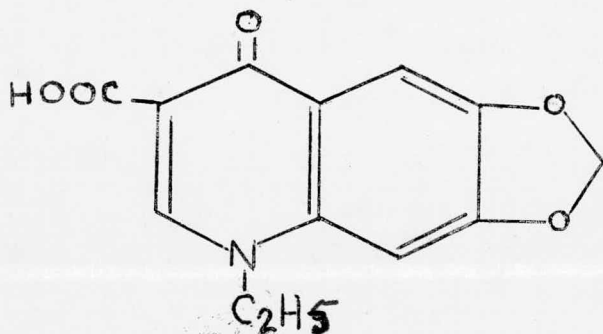
Se han realizado una gran cantidad de estudios de las cualidades de los materiales plásticos, metal y vidrio para recipientes de empaque, tapones de hule, tubos colapsables de aluminio así como diferentes métodos para evaluar la seguridad que ofrecen los recipientes (3, 4, 10, 11).

3.- GENERALIDADES DEL ACIDO OXOLINICO.

NOMBRE QUIMICO: Acido 5-Etil-5, 8-Dihidro-8-Oxo-1, 3 Dioxolo (4,5- γ) Quinolin-7 Carboxílico.

NOMBRE GENERICO: Acido Oxolínico

FORMULA DESARROLLADA:



FORMULA EMPIRICA: $C_{13} H_{11} NO_5$

PESO MOLECULAR: 261.22

Pfusión = 305°- 315° con descomposición.

Preparado por A. Kaminzky y R.I. Meltzer U.S. Patent 3,287, 458. 1966.

Estudio Farmacológico: F. Turner et al. Anti
microbial agents and Chemotherapy, 1967, 475 - 9.

DESCRIPCION: Polvo blanco cristalino, de - -
olor sui generis.

Solubilidad: Soluble en etanol de 96°, hir--
viendo: 200 mcg/ml. En caliente es soluble en dime-
til formamida, en propilenglicol y en etilenglicol-
monometilado. Insoluble en agua y en la mayor parte
de Solventes orgánicos. Como sal sódica, es soluble
en agua, incluso en frío.

LD₅₀: En ratón 6 g / Kg., oral.

USO MEDICO: Antibacteriano del Sistema G.U.

El ácido oxolínico es un derivado de la qui-
nolina con actividad antibacteriana, administrada -
oralmente, usada para el tratamiento de infecciones
del tracto urinario, es un agente antimicrobiano -
más potente que el ácido nalidíxico contra microor-
ganismos Gram negativo "in vivo" y es efectivo con-
tra *Staphylococcus aureus* (23).

C A P I T U L O I I

PARTE EXPERIMENTAL.

1.- Material y Equipo:

- 1.- Espectrofotómetro Beckman D.B.
- 2.- Aparato de friabilidad Erweka.
- 3.- Aparato de dureza STOKES.
- 4.- Balanza analítica.
- 5.- Calibrador.
- 6.- Cronómetro.
- 7.- Desintegrador.
- 8.- Estufa de vacío.
- 9.- Horno.
- 10.- Material de vidrio.
- 11.- Desecador.

2.- DETERMINACION ANALITICA DEL ACIDO OXOLINICO.

El método empleado para la determinación de ácido oxolínico en las formas farmacéuticas utilizadas en éste trabajo, está basado en el método espectofotométrico reportado por el departamento de investigación y desarrollo de Queralt Mir, S.A.. Fundado en el hecho de que el ácido oxolínico es muy soluble en soluciones alcalinas.

PREPARACION DE LA MUESTRA.- Se muelen perfectamente bien 20 tabletas, del polvo resultante, se pesa el equivalente a 80 mg. de ácido oxolínico, pasan a un matraz volumétrico de 100 ml.. se disuelven en 50 ml. de solución de hidróxido de sodio 0.1 N por agitación mecánica durante 15 min. se afora con la misma solución. Se filtra a través de papel-Whatman No. 42, de ésta solución se toman 10 ml. se pasan a un segundo matraz volumétrico de 100 ml., se disuelve y se lleva a volumen con solución de hidróxido de sodio 0.1 N, se agita perfectamente bien y se toma de ésta solución 5 ml. los cuáles se llevan a un tercer matraz de 100 ml., se disuelve y se lleva a volumen con solución de HCl. 0.1 N. Se afora y se agita perfectamente, quedándonos una concentración final de 4.0 mcg./ml.

PREPARACION DE LA SOLUCION STANDARD.- Se pesan 80 mg. de standard de ácido oxolínico, los cuáles se disuelven en suficiente NaOH 0.1 N. para hacer 100 ml. Se agitan perfectamente bien para disolver en polvo. De ésta solución se hacen las mismas diluciones que se efectuaron en la preparación de la muestra para que igualmente nos quede una concentración de 4.0 mcg. / ml.

Se hacen las determinaciones de la densidad-
 óptica de las soluciones: muestra y standard a 260-
 mm; ajustando el espectro fotómetro con HCl 0.1 N.

$$\text{Cálculos: } \frac{\text{D.O.m.}}{\text{D.O.st.}} \times C. \times \frac{\text{P.t.}}{\text{P.m.}} \text{ mg. de ácido oxolínico / tab.}$$

Donde: m. = Muestra.

st. = Standard.

P.t. = Peso promedio de las tabletas en mg.

P.m. = Peso de la muestra en mg.

C. = Peso del standard de ácido oxolínico en mg.

ESTABILIDAD DEL ACIDO OXOLINICO.- Se mantuvieron 5-
 Lotes de Acido Oxolínico a 20° C y 37° C. durante -
 un lapso de 24 meses.

Se retiraron muestras a los 3, 6, 12, 18 y -
 24 meses y se determinó su porcentaje de humedad y-
 la concentración de Acido Oxolínico resultando sa-
 tisfactorio. (A. Alvarez, H. Lara - Ferrico B.A. Ar-
 gentina, 1974).

3.- PRUEBAS A LAS QUE SE SOMETIERON LAS MUESTRAS.

Prueba de la hermeticidad al vacío de los empaques-
 estudiados:

Frascos con tapa de aluminio con cierre de rosca, blister y cartera de celopolial. Para comprobar y comparar cual es más impermeable, existen 2 métodos sencillos para efectuar la prueba.

1.- En una cámara de cierre hermético, se coloca una solución acuosa con azul de metileno en la cual se introducen las muestras de prueba, se hace vacío durante 1 minuto (50 mm Hg), se restablece la presión y se dejan 10 minutos reposando. Se sacan cuidadosamente las muestras y se abren.

Los contenedores no deben presentar ninguna traza de coloración al abrirlos.

Otra prueba muy singular es colocarlas en condiciones drásticas de humedad.

Para mantener una humedad constante en un recipiente hermético, se utilizan una buena variedad de sales que en solución saturada a temperatura constante dan lugar a una amplia diversidad de porcentajes de humedad relativa (desde 99.7 % con cloruro de Titanio hasta 9 % con ácido fosfórico).

Es bien conocido que las soluciones acuosas saturadas en contacto con un exceso de fase sólida a una temperatura dada, mantendrán constante la humedad en un recinto cerrado. Las tensiones de vapor correspondientes a cada solución se pueden obtener multiplicando el porcentaje de humedad por la presión del vapor del agua pura (mm Hg.) a la misma temperatura.

Esta cámara se coloca en una estufa termoregulable y se ajusta la temperatura necesaria para crear la concentración de vapor de agua dentro de

la cámara.

Las condiciones serán:

Solución saturada de NH_4Cl .

Temperatura = 20° C.

% Humedad = 79.2

Tensión acuosa en mm Hg. = 13.9

4.- RESULTADOS.

El estudio de estabilidad con respecto al en vase, se realizó en tabletas de ácido oxolínico para evaluar cual sería el más recomendable.

a).- Se almacenaron durante un año tabletas de ácido oxolínico en frascos de vidrio claro con tapa de aluminio a temperatura ambiente, 4° C., 37° C. y -45° C. analizándose sus constantes físicas a intervalos de uno, tres, seis y doce meses los resultados obtenidos se muestran en las tablas 1, 2, 3 y 4.

b).- Se almacenaron tabletas de ácido oxolínico en empaques de blister a temperatura ambiente, 4° C., -37° C. y 45° C. durante un año analizándose sus constantes físicas y determinación química del ácido oxolínico, a intervalos de uno, tres, seis y doce mese; resultados que se anotan en las tablas 5, 6, 7 y 8.

c).- Se almacenaron tabletas de ácido oxolínico en-

cartera de celopolial a temperatura ambiente, 4° C., 37° C. y 45° C. haciéndose determinaciones de sus constantes físicas y de contenido de ácido oxolínico durante un año, analizándose a intervalos de uno, tres, seis y doce meses, los resultados obtenidos se encuentran en las tablas 9, 10, 11 y 12.

d.- Las tabletas de ácido oxolínico se sometieron a un añejamiento acelerado en sus diferentes envases:

Frasco de vidrio claro con tapa de aluminio.

Blister.

Cartera de celopolyal.

A una temperatura de 50° C. en estufa termoregulada y condiciones de humedad relativa-controlada (Prueba descrita anteriormente: Solución saturada de NH_4Cl a 20° C. y NH_4Cl . en exceso).

Se analizarón sus constantes y su % de actividad (contenido de ácido oxolínico) a intervalos de una, dos, tres y cuatro semanas; no encontrándose variaciones importantes al final de la prueba, por lo cual no se lleva a cabo la cinética química del producto.

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 13, 14, 15.

A las tabletas se les hicieron las siguientes determinaciones:

Descripción.- Examen físico, comparando la muestra con el standard.

- Condición .- Examen visual comparado con muestra tipo.
- Nota .- Las muestras tipo, deben ser guardadas en recipientes opacos, etiquetados para mostrar la fecha de manufactura y deben ser reemplazados anualmente.
- Espesor .- Se midieron 6 tabletas con un calibre adecuado.
- Dureza .- Se le determinó dureza a 6 tabletas en el aparato de dureza STOKES.
- Peso .- Según método USP para tabletas no cubiertas. Pesar individualmente 20 tabletas y calcular su peso promedio.

Desintegración.- Se procedió como se indica en el ensayo de desintegración USP para tabletas no recubiertas, se utilizó un desintegrador de canastilla colocando una tableta en cada uno de los tubos de la canastilla que son seis, usando agua destilada a una temperatura de $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$. como fluido de inmersión, anotando el tiempo en que se fueron desintegrando cada una y sacando tiempo promedio.

Friabilidad.- La friabilidad es una resistencia pobre a la abrasión. Se utiliza el probador de abrasión (Erweka) que consiste en un cilindro de plexiglas de 20 cm. de diámetro, el cual gira a una velocidad de 20 RPM; está equipado internamente, con hojas de plexiglas las cuales hacen que las ta-

bletas, al girar tomen cierta altura y luego se precipitan a la parte inferior del cilindro produciendo así un golpeteo uniforme.

Si las tabletas son demasiado débiles, se rompen, laminan ó se desmoronan. Se toman 20 tabletas para la prueba las cuales se pesan cuidadosamente antes de empezar la prueba; se pone a girar exactamente 5 minutos lo cual equivale a 100 revoluciones del aparato; se sacan los comprimidos y se pesan, la diferencia de pesos dá directamente el índice de abrasión.

DESCRIPCION DE MATERIALES:

Blister.- El material comunmente usado para el termo-formado es: Cloruro de Polivinilo (PVC); - PVC y combinaciones de Polietileno, Poliestireno y Polipropileno.

El más común usado, por razones comerciales y requerimientos de maquinaria es el PVC, cuya características es ser transparente.

Se han encontrado algunas combinaciones de las formulaciones anteriores que son más resistentes a la humedad como es el Cloruro de Polivinilideno (Saran) pero si este proceso (BLISTER) es caro, con el recubrimiento tipo Saran aumenta aún más el costo del producto.

La capa posterior del termo-formado es usualmente de aluminio laminado, el cual se une por medio de color (Termo sellado).

La pureza de este aluminio comercial es aproximadamente de: ALUMINIO 99.5%, Fierro 0.4 % y 0.1% Silicio.

La resistencia química a los solventes es buena, no así con respecto al agua, al igual que a álcalis ó ácidos para lo cual se deben recubrir de ceras o grasas.

Celopolyal (laminados).- Son laminados muy delgados de aluminio, polietileno, cloruro de polivinilo, laca saran, etc. y las diferentes combinaciones de algunos de estos tipos nos dan laminados específicos que reúnen las características mínimas esenciales protectoras.

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	LOTE	INICIAL	1 MES	3 MESES	6 MESES	12 MESES
DESCRIPCION	TABLETAS AMARILLAS PLANAS OLOR CARACTERISTICO SEMEJANTE AL STANDARD.	1	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
		2	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
		3	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
CONDICION	SUPERFICIES EN BUENAS CONDICIONES, - LIBRES DE ASTILLAS CUARTEADURAS Y MANCHAS EXTRAÑAS	1	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
		2	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
		3	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
PESO	APROXIMADAMENTE 1.0404 g. / comp.	1	1.0414	1.0409	1.0393	1.0291	1.0373
		2	1.0461	1.0414	1.0421	1.0427	1.0397
		3	1.0444	1.0364	1.0347	1.0367	1.0403
ESPESOR	APROXIMADAMENTE 7.4 mm.	1	7.2	7.2	7.2	7.1	7.2
		2	7.3	7.2	7.2	7.3	7.1
		3	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2
DUREZA	7 a 9 Kg. STOKES	1	5.9	6.7	5.9	6.0	6.2
		2	6.3	6.5	6.1	5.9	6.3
		3	5.7	7.0	5.7	6.7	6.3
DESINTEGRACION	MAXIMA 30 min.	1	13'	14'	13'	17'	12'
		2	14'	14'	12'	15'	14'
		3	13'	15'	18'	13'	17'
ACIDO OXOLINICO	750 mg. \pm 5 % %	1	101.3	98.7	100.4	100.8	98.1
		2	102.4	100.9	99.0	98.9	100.9
		3	102.3	99.6	102.1	102.8	98.4

TABLA No. 1 Resultado del almacenaje de tabletas de ácido Oxolínico durante 1 año a temperatura ambiente, en frasco de vidrio claro con tapa de aluminio (empaque impermeabilizado).

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	LOTE	INICIAL	1 MES	3 MESES	6 MESES	12 MESES
DESCRIPCION	TABLETAS AMARILLAS PLANAS OLOR CARACTERISTICO SEMEJANTE AL STANDARD.	1	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
		2	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
		3	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
CONDICION	SUPERFICIES EN BUENAS CONDICIONES, - LIBRES DE ASTILLAS CUARTEADURAS Y MANCHAS EXTRAÑAS	1	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
		2	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
		3	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
PESO	APROXIMADAMENTE 1.0404 g. / comp.	1	1.0414	1.0372	1.0396	1.0523	1.0402
		2	1.0461	1.0439	1.0489	1.0383	1.0467
		3	1.0444	1.0375	1.0382	1.0295	1.0448
ESPESOR	APROXIMADAMENTE 7.4 mm.	1	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2
		2	7.3	7.3	7.3	7.3	7.2
		3	7.2	7.2	7.3	7.2	7.3
DUREZA	7 a 9 Kg. STOKES	1	5.9	6.0	6.7	7.0	5.9
		2	6.7	6.2	6.1	6.2	6.5
		3	5.9	6.3	6.5	6.3	6.4
DESINTEGRACION	MAXIMA 30 min.	1	13	17	16	18	17
		2	15	14	13	15	17
		3	14	13	15	14	16
ACIDO OXOLINICO	750 mg. \pm 5 % %	1	100.9	99.9	100.2	99.8	98.9
		2	98.9	102.4	99.0	98.2	98.4
		3	102.3	100.8	100.1	100.8	98.2

TABLA No. 2 Resultado del almacenaje de tabletas de ácido Oxolínico durante 1 año a 4°C. en frasco de vidrio-claro con tapa de aluminio (empaque impermeabilizado).

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	LOTE	INICIAL	1 MES	3 MESES	6 MESES	12 MESES
DESCRIPCION	TABLETAS AMARILLAS PLANAS OLOR CARACTERISTICO SEMEJANTE AL STANDARD.	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
		CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
		CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
CONDICION	SUPERFICIES EN BUENAS CONDICIONES, - LIBRES DE ASTILLAS CUARTEADURAS Y MANCHAS EXTRAÑAS	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
		CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
		CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
PESO	APROXIMADAMENTE 1.0404 g. / comp.	1.0414	1.0461	1.0487	1.0227	1.0385	1.0372
		1.0344	1.0340	1.0375	1.0444	1.0331	1.0350
		1.0461	1.0228	1.0332	1.0350	1.0487	1.0343
ESPESOR	APROXIMADAMENTE 7.4 mm.	1	7.2	7.2	7.2	7.1	7.2
		2	7.3	7.2	7.2	7.3	7.1
		3	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2
DUREZA	7 a 9 Kg. STOKES	6.9	7.8	7.4	7.3	8.4	6.9
		7.1	7.2	7.5	7.2	7.1	6.8
		7.1	6.9	6.9	7.7	7.0	7.1
DESINTEGRACION	MAXIMA 30 min.	15	17	18	18	14	13
		17	16	15	15	13	12
		18	14	13	16	17	15
ACIDO OXOLINICO	750 mg. \pm 5 % %	100.8	101.2	101.7	98.6	101	98.7
		99.5	99.9	100.6	101.7	99.3	97.2
		98.7	100.6	102.5	103.7	101.5	100.1

TABLA No. 3 Resultado del almacenamiento de tabletas de ácido Oxolínico durante 1 año a 37°C. en frasco de vidrio tapa de aluminio (empaquete impermeabilizado).

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	LOTE	INICIAL	1 MES	3 MESES	6 MESES	12 MESES
DESCRIPCION	TABLETAS AMARILLAS PLANAS OLOR CARACTERISTICO SEMEJANTE AL STANDARD.	1	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
		2	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
		3	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
CONDICION	SUPERFICIES EN BUENAS CONDICIONES, - LIBRES DE ASTILLAS CUARTEADURAS Y MANCHAS EXTRAÑAS	1	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
		2	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
		3	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
PESO	APROXIMADAMENTE 1.0404 g. / comp.	1	1.0414	1.0389	1.0270	1.0374	1.0324
		2	1.0461	1.1343	1.0340	1.0332	1.0372
		3	1.0444	1.0342	1.0366	1.0330	1.0400
ESPESOR	APROXIMADAMENTE 7.4 mm.	1	7.2	7.2	7.1	7.4	7.7
		2	7.3	7.2	7.5	7.3	7.6
		3	7.2	7.2	7.6	7.5	7.2
DUREZA	7 a 9 Kg. STOKES	1	7.7	7.4	7.4	7.3	7.7
		2	7.6	7.5	7.9	7.7	7.8
		3	7.5	8.0	7.3	7.2	7.6
DESINTEGRACION	MAXIMA 30 min.	1	13	12	18	13	17
		2	16	14	13	16	15
		3	14	17	15	14	18
ACIDO OXOLINICO	750 mg. \pm 5 % %	1	100.8	98.9	98.4	100.3	98.7
		2	98.9	101.2	99.6	99.0	99.2
		3	101.7	100.9	101.6	99.7	98.5

TABLA No. 4 Resultado del almacenaje de tabletas de ácido Oxolínico durante 1 año a 45°C. en frasco de vidrio claro con tapa de aluminio (empaquete impermeabilizado).

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIAL	1 MES	3 MESES	6 MESES	12 MESES
DESCRIPCION	TABLETAS AMARILLAS PLANAS OLOR CARACTERISTICO, SEME- JANTE AL STANDARD.	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
CONDICION	SUPERFICIES EN BUENAS CON- DICIONES, LIBRES DE ASTI- LLAS, CUARTEADURAS Y MAN- CHAS EXTRAÑAS.	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
PESO	APROXIMADAMENTE 1.0404 g./comp.	1.0718	1.0644	1.0690	1.0541	1.0584
ESPESOR	APROXIMADAMENTE 7.4 mm.	7.5	7.5	7.5	7.4	7.4
DUREZA	7 a 9 Kg. STOKES	5.1	5.5	4.5	5.5	4.4
DESINTEGRACION	MAXIMA 30 min.	21'	20'	18'	17'	15'
ACIDO OXOLINICO	750 mg. \pm 5 % %	99.94	100.5	101.38	101.68	99.32

TABLA No. 5 Resultados de almacenaje de tabletas de ácido Oxolínico en blister a temperatura ambiente.

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIAL	1 MES	3 MESES	6 MESES	12 MESES
DESCRIPCION	TABLETAS AMARILLAS PLANAS OLOR CARACTERISTICO, SEMEJANTE AL STANDARD.	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
CONDICION	SUPERFICIES EN BUENAS CONDICIONES, LIBRES DE ASTILLAS, CUARTEADURAS Y MANCHAS EXTRAÑAS.	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
PESO	APROXIMADAMENTE 1.0404 g./comp.	1.0718	1.0738	1.0645	1.0657	1.0759
ESPESOR	APROXIMADAMENTE 7.4 mm.	7.5	7.5	7.4	7.4	7.5
DUREZA	7 a 9 Kg. STOKES	5.1	5.1	4.8	4.4	5.1
DESINTEGRACION	MAXIMA 30 min.	21'	17'	18'	19'	21'
ACIDO OXOLINICO	750 mg. \pm 5 % %	99.9	101.6	101.4	101.0	100.8

TABLA No. 6 Resultados del almacenaje de tabletas de ácido Oxolínico en blíster a 4° C.

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIAL	1 MES	3 MESES	6 MESES	12 MESES
DESCRIPCION	TABLETAS AMARILLAS PLANAS OLOR CARACTERISTICO, SEMEJANTE AL STANDARD.	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
CONDICION	SUPERFICIES EN BUENAS CONDICIONES, LIBRES DE ASTILLAS, CUARTEADURAS Y MANCHAS EXTRAÑAS.	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
PESO	APROXIMADAMENTE 1.0404 g./comp.	1.0718	1.0554	1.0684	1.0584	1.0584
ESPESOR	APROXIMADAMENTE 7.4 mm.	7.5	7.5	7.5	7.4	7.4
DUREZA	7 a 9 Kg. STOKES	5.1	4.6	4.6	4.9	5.0
DESINTEGRACION	MAXIMA 30 min.	21'	15'	14'	13'	13'
ACIDO OXOLINICO	750 mg. \pm 5 % %	99.9	100.5	100.7	100.1	101

TABLA No. 7 Resultados del almacenaje de tabletas de ácido Oxolínico en blister a 37° C.

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIAL	1 MES	3 MESES	6 MESES	12 MESES
DESCRIPCION	TABLETAS AMARILLAS PLANAS OLOR CARACTERISTICO, SEMEJANTE AL STANDARD.	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
CONDICION	SUPERFICIES EN BUENAS CONDICIONES, LIBRES DE ASTILLAS, CUARTEADURAS Y MANCHAS EXTRAÑAS.	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
PESO	APROXIMADAMENTE 1.0404 g./comp.	1.0718	1.0561	1.0609	1.0603	1.0607
ESPESOR	APROXIMADAMENTE 7.4 mm.	7.5	7.49	7.5	7.4	7.4
DUREZA	7 a 9 Kg. STOKES	5.1	5.2	4.5	5.9	5.7
DESINTEGRACION	MAXIMA 30 min.	21'	14'	14'	14'	14'
ACIDO OXOLINICO	750 mg. \pm 5 % %	99.9	99.9	102.01	102	101.7

TABLA No. 8 Resultados del almacenaje de tabletas de ácido Oxolínico en blister a 45° C.

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIAL	1 MES	3 MESES	6 MESES	12 MESES
DESCRIPCION	TABLETAS AMARILLAS PLANAS OLOR CARACTERISTICO, SEMEJANTE AL STANDARD.	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
CONDICION	SUPERFICIES EN BUENAS CONDICIONES, LIBRES DE ASTILLAS, CUARTEADURAS Y MANCHAS EXTRAÑAS.	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
PESO	APROXIMADAMENTE 1.0404 g./comp.	1.0336	1.0334	1.0349	1.0313	1.0342
ESPESOR	APROXIMADAMENTE 7.4 mm.	7.1	7.1	7.1	7.1	7.1
DUREZA	7 a 9 Kg. STOKES	5.9	6.3	6.3	5.7	6.7
DESINTEGRACION	MAXIMA 30 min.	13'	13'	14'	12'	15'
ACIDO OXOLINICO	750 mg. \pm 5 % %	98.2	98.6	100.1	98.0	98.2

TABLA No. 9 Resultados del almacenaje de tabletas de ácido Oxolínico en cartera de celopolial a temperatura ambiente.

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIAL	1 MES	3 MESES	6 MESES	12 MESES
DESCRIPCION	TABLETAS AMARILLAS PLANAS OLOR CARACTERISTICO, SEMEJANTE AL STANDARD.	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
CONDICION	SUPERFICIES EN BUENAS CONDICIONES, LIBRES DE ASTILLAS, CUARTEADURAS Y MANCHAS EXTRAÑAS.	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
PESO	APROXIMADAMENTE 1.0404 g./comp.	1.0336	1.0334	1.0273	1.0304	1.0328
ESPESOR	APROXIMADAMENTE 7.4 mm.	7.1	7.1	7.1	7.1	7.1
DUREZA	7 a 9 Kg. STOKES	5.9	6.0	6.7	6.2	6.7
DESINTEGRACION	MAXIMA 30 min.	13'	15'	14'	14'	15'
ACIDO OXOLINICO	750 mg. \pm 5 % %	98.1	98.6	100	101.2	98.6

TABLA NO. 10 Resultados del almacenaje de tabletas de ácido Oxolínico en cartera de celopial a 4° C.

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIAL	1 MES	3 MESES	6 MESES	12 MESES
DESCRIPCION	TABLETAS AMARILLAS PLANAS OLOR CARACTERISTICO, SEMEJANTE AL STANDARD.	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
CONDICION	SUPERFICIES EN BUENAS CONDICIONES, LIBRES DE ASTILLAS, CUARTEADURAS Y MANCHAS EXTRAÑAS.	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
PESO	APROXIMADAMENTE 1.0404 g./comp.	1.0336	1.0312	1.0471	1.0278	1.0481
ESPESOR	APROXIMADAMENTE 7.4 mm.	7.1	7.0	7.1	7.1	7.1
DUREZA	7 a 9 Kg. STOKES	5.9	7.0	6.1	5.7	6.0
DESINTEGRACION	MAXIMA 30 min.	13'	13'	13'	14'	13'
ACIDO OXOLINICO	750 mg. \pm 5 % %	98.1	98.8	99.2	97.2	98

TABLA No. 11 Resultados del almacenaje de tabletas de ácido Oxolínico en cartera de celopolial a 37° C.

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIAL	1 MES	3 MESES	6 MESES	12 MESES
DESCRIPCION	TABLETAS AMARILLAS PLANAS OLOR CARACTERISTICO, SEME- JANTE AL STANDARD.	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
CONDICION	SUPERFICIES EN BUENAS CON- DICIONES, LIBRES DE ASTI- LLAS, CUARTEADURAS Y MAN- CHAS EXTRAÑAS.	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO
PESO	APROXIMADAMENTE 1.0404 mg./comp.	1.0336	1.0271	1.0302	1.0315	1.0230
ESPESOR	APROXIMADAMENTE 7.4 mm.	7.1	7.1	7.1	7.1	7.1
DUREZA	7 a 9 Kg. STOKES	5.9	6.3	5.7	6.7	6.5
DESINTEGRACION	MAXIMA 30 min.	13'	14'	13'	14'	14'
ACIDO OXOLINICO	750 mg. \pm 5 % %	98.1	101.2	100.8	97.8	97.7

TABLA No. 12 Resultados del almacenaje de tabletas de ácido Oxolínico en cartera de celopolial a 45° C.

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIAL	1 SEMANA	2 SEMANAS	3 SEMANAS	4 SEMANAS
DESCRIPCION	TABLETAS AMARILLAS, PLANAS. OLOR CARACTERISTICO SEMEJANTE AL STANDARD.	CORRECTO	Mas claras - que el Std.- olor desagradable.	Mas claras - que el Std.- olor desagradable.	Mas claras - que el Std.- olor desagradable.	Opacas, poco amarillentas. Olor desagradable.
CONDICION	SUPERFICIES EN BUENAS CONDICIONES, LIBRES DE ASTILLAS, CUARTEADURAS Y MANCHAS EXTRAÑAS.	CORRECTO	CORRECTO	CORRECTO Manchas cafes en la tapa.	CORRECTO Manchas cafes en la tapa.	CORRECTO Manchas café-rojizas - en la tapa.
PESO	APROXIMADAMENTE 1.0404 g./comp.	1.0461	1.0440	1.0446	1.0394	1.0462
ESPESOR	APROXIMADAMENTE 7.4 mm.	7.3	7.2	7.1	7.1	7.1
DUREZA	7 a 9 Kg. STOKES	9.4	7.9	5.1	8.6	8.6
DESINTEGRACION	MAXIMA 30 min.	18'	13'	26'	11'	17'
FRIABILIDAD	20 R.P.M. 5 min. % PESO	0.33 %	0.2 %	0.18 %	0.43 %	0.19 %
ACIDO OXOLINICO	750 mg. \pm 5 % %	104.9	103.6	101.6	99.3	100

TABLA No. 13 Resultados del almacenaje de tabletas de ácido Oxolínico en frasco de vidrio claro, con tapa de aluminio, - con empaque impermeabilizado a 50° C. 4 % Hr = 79.5

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIAL	1 SEMANA	2 SEMANAS	3 SEMANAS	4 SEMANAS
DESCRIPCION	TABLETAS AMARILLAS, PLANAS. OLOR CARACTERISTICO, SEME-- JANTE AL STANDARD.	CORRECTO	Amarillentas con manchas blancas y - puntos azules.	Amarillentas manchas azules olor desagradable.	Amarillentas manchas azules olor desagradable.- Al decolorado.	Amarillentas jaspeadas. Olor desagradable. Aluminio manchado.
CONDICION	SUPERFICIES EN BUENAS CONDI CIONES, LIBRES DE ASTILLAS, CUARTEADURAS Y MANCHAS EX-- TRAÑAS.	CORRECTO	CORRECTO Aluminio man chado.	CORRECTO Aluminio man chado.	CORRECTO Aluminio man chado.	CORRECTO Aluminio man chado.
PESO	APROXIMADAMENTE 1.0404 g./comp.	1.0718	1.0811	1.0768	1.0949	1.0923
ESPESOR	APROXIMADAMENTE 7.4	7.5	7.4	7.4	7.4	7.4
DUREZA	7 a 9 Kg. STOKES	5.7	5.3	4.3	4.0	3.8
DESINTEGRACION	MAXIMA 30 min.	21'	29'	25'	24'	27'
FRIABILIDAD	20 R.P.M. 5 min. % PESO	2.13	1.2	2.5	2.15	1.13
ACIDO OXOLINICO	750 mg. \pm 5 % %	99.8	99.7	100.4	99.7	99.7

TABLA No. 14 Resultados del almacenaje de tabletas de ácido Oxolínico en blister a 50° C. 4 % Hr = 79.5

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIAL	1 SEMANA	2 SEMANAS	3 SEMANAS	4 SEMANAS
DESCRIPCION	TABLETAS AMARILLAS, PLANAS. OLOR CARACTERISTICO, SEME-- JANTE AL STANDARD.	CORRECTO	Color ligera mente más - oscuro, al- gunas con mo- tas azules.	Color ligera mente más - oscuro.	Amarillo más oscuro, no- homogeneas - de color.	Unas amari-- llas intenso otras más - claras.
CONDICION	SUPERFICIES EN BUENAS CONDI- CIONES, LIBRES DE ASTILLAS, CUARTEADURAS Y MANCHAS EX-- TRAÑAS.	CORRECTO	CORRECTO Celofan des- pegado.	CORRECTO Celofan des- pegado.	CORRECTO Celofan des- pegado.	CORRECTO Celofan des- pegado.
PESO	APROXIMADAMENTE 1.0404 g./comp.	1.0336	1.0263	1.0242	1.0328	1.0294
ESPEJOR	APROXIMADAMENTE 7.4 mm.	7.1	7.1	7.1	7.1	7.1
DUREZA	7 a 9 Kg. STOKES	5.9	4.8	6.2	7.5	6.6
DESINTEGRACION	MAXIMA 30 min.	13'	14'	16'	28'	21'
FRIABILIDAD	20 R.P.M. 5 min. % PESO	0.05 %	0.08 %	0.12 %	0.19 %	0.18 %
ACIDO	750 mg. ± 5 % %	98.2 %	2.01 %	98.9 %	99.2 %	2.01 %

TABLA No. 15 Resultados del almacenaje de tabletas de ácido Oxolínico en cartera de celopolial a 50° C. 4 % Hr = 79.5

C A P I T U L O I I I

DISCUSION Y CONCLUSIONES

El presente estudio sirvió para determinar y comparar la estabilidad del ácido oxolínico en tabletas en diferentes envases comunes en nuestro medio farmacéutico industrial. Tales como frasco de vidrio, blister (PVC - aluminio) y cartera de celopolyal.

Se observa que no existen interacciones tanto de los componentes de los envases hacia el ácido oxolínico, como de éste hacia los envases, no existiendo ningún problema en la cuantificación del fármaco cuando están sujetas a pruebas de añejamiento.

En cambio en el añejamiento acelerado que se llevó a cabo en condiciones drásticas de temperatura y humedad relativa alta, se encuentran alteraciones físicas en las tabletas, tales como: pigmentación, aumento de peso, principalmente en el blister ya que la humedad penetra con mayor facilidad en el empaque, ligero aumento de peso, y de su friabilidad y ligero aumento del tiempo de desintegración.

En la prueba de hermeticidad llevada a cabo por medio de vacío, no se muestra alteración alguna, demostrando que los empaques ofrecen buena resistencia en su cierre, dando una buena protección a los productos farmacéuticos que contienen haciendo constar que esta prueba es llevada a cabo a temperatura ambiente.

El empaque que se recomienda de acuerdo a los resultados obtenidos, puede ser el empaque de vidrio y el de cartera de celopolyal, pudiendo seleccionarse el que mejor opción de costo presente, no se recomienda el uso del blister para tabletas de ácido oxolínico aunque las características químicas no cambian.

Los resultados de ésta evolución nos hace sugerir que cualquier producto que se quiera envasar en blister, deberá de ser perfectamente bien estudiado en la resistencia que ofrece a la permeabilidad, ya que es evidente que no es una barrera muy confiable. Se sabe que en México la calidad de laminado de aluminio y las hojas de PVC no son impermeables a la humedad como lo son en otros países, debido a la calidad de éstos materiales que presentan muchas microperforaciones que no son perceptibles a simple vista.

Es recomendable el estudio sistemático de estabilidad de las diferentes formas farmacéuticas que se tengan en la industria en diferentes materiales de empaque, ya que esto permite una mejor preparación del laboratorio para cumplir con los requisitos de la S.S.A que actualmente solicita ésta información con mayor determinación.

Por consiguiente, pensando en que el producto además de ser eficaz, bien presentado y protegido, debe tener un costo menor, ya que esto invariablemente beneficia directamente al consumidor.

C A P I T U L O I V

R E S U M E N .

1.- Se realizó un estudio de estabilidad de tabletas de ácido oxolínico en diferentes empaques: vidrio, PVC - aluminio y cartera de celopolyal.

2.- Se sometieron las tabletas en los diferentes empaques a temperaturas de: temperatura ambiente y 4° C. durante un año; 37° C. y 45° C. durante seis meses.

3.- Se sometieron las tabletas de ácido oxolínico a temperatura de 50° C. durante un mes bajo condiciones de humedad controlada.

4.- Las tabletas de ácido oxolínico no presentan inestabilidad química en los diferentes empaques probados.

5.- Las tabletas manifiestan cambios físicos cuando son sometidas a condiciones de humedad controlada.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- M. Guillot. Stabilité et conservation des médicaments.
Prod. et. Prob. Pharm.- Vol. 22-N 2-Fevrier - 1967.
- 2.- F. Martin. Quelques aspects des problèmes analytiques.
Prod. et. Prob. Pharm.- Vol. 21 N 11 - November 1966.
- 3.- Fr. Jaminet. Considerations sur la reactivite-des matériaux de conditionnement avec les formes pharmaceutiques et sur leur pouvoir de protection.
Prod. et Prob. Pharm.- Vol. 23 - N 7 - Juillet - Aout 1968.
- 4.- Michel Traisnel. L'expérience de l'industrie pharmaceutique dans le domaine de la perméabilité des matériaux d'emballage. Catalogue du 9 Salon International de la Chimie. Palais de C.N.I.T. Puteaux 19 au 24 avril 1971.
- 5.- W. Jones. Accelerated stability testing of pharmaceutical products.
The Pharmaceutical Journal. 2 November 1963.
- 6.- Lloyd. Kennon. Use of Models in Determining Chemical Pharmaceutical Stability. Journal of-Pharmaceutical Sciences Vol. 53, N 7, July - 1964.

- 7.- Real Tardif. Realiability of Accelerated Storage Tests to Predit Stability of Vitamins (A, - B₁, C) in Tablets. Journal of Pharmaceuticals-
Sciences. Vol. 54, N 2, February 1965.
- 8.- H. A. McLeod, O. Pelletier and J. A. Campbell. The Prediction of Expiration Dates for Multivitamin Preparations by Accelerated Storage - - Tests.
Canadian Pharmaceutical Journal. March., 1953.
- 9.- Edward R. Garrett. Prediccion de la estabili--
dad de drogas y preparaciones farmaceuticas. -
Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 51, -
N 9, Sep. 1962.
- 10.- John G. Cobler. Composition, Propierttes and -
Applications of Packaging Resins. Seminar on -
Drug Stabulity as Affected by Enviroment and -
Containers, cosponsored by the FDA and the - -
School of Pharmacy, University of Connecticut,
Auditorium, U.S. Departament of Interior, Was-
hington, D.C. November 6, 7, 1967.
- 11.- Robert J. DiCenzo. A Study of Pharmaceutical -
Stored in Polyethylene Containers. Seminar on-
Drug Stability as Affect by Environment and -
Containers U.S. Departament of Interior Auditor
ium, Washington, D.C., P., November 6-7, 1967.
- 12.- Fisbburn. Introduction to Pharmaceutical Formul
ation, p. 182 Pargamon Press. (1968).

- 13.- Mill M. N. Experimental packaging. Technical - conference. Sandoz Pharmaceutical Hanover New-Jersey 1965.
- 14.- Banger M. The parts of thermoshaping in alveolar conditioning.
Prod. et Prob. Pharm. - Vol. 24-N 3, 1969.
- 15.- Jefany R. The compatibility and invompatibili-
ty of plastics with drugs.
Prod. et Prob. Pharm. - Vol. 21 - No. 5, 1966.
- 16.- Autian J. Plastics in Pharmaceuticals practice
and relate fields.
Part. I. J. Pharm. Scf. Vol. 52 N 2, 1963.
- 17.- Autian J. Plasticis in Pharmaceuticals practi-
ce and related fields.
Part. II. J. Pharm. Sct. Vol. 52 N 2, 1963.
- 18.- Martin F. Certain analytical problems as to -
the cuality of plastics.
Prod. et Prob. Pharm. Vol. 51 N 11, 1966.
- 19.- Lawrence W. H., J. L. Mitchell, W. L. Guess -
and J. Autian. Toxicity of plastics used in me
dical practiced L. Investigation of tissue re
sponse in animal by certain unit packaging poly
vinil-chloride administration devises. J. - -
Pharm. Sct. Vol. 52 No. 10, 1963.
- 20.- Autian J. Toxicity untowad reactions, and relaa
ted considerations in the medical use of plas-
tics.

- J. Pharm. Sect. Vol. 53 No. 11, 1964.
- 21.- O "Leory R. K. and W. L. Guess. Toxicological-
studies on certains medical grade plastics ste
rilized by ethylene oxide.
- 22.- Rosebloth S.A., G. R. Weddington, W. L. Guess
and J. Autian.
Tissue cultivate method form screening toxicity
of plastics materials to be used in medical -
practice.
J. Pharm. Sect. Vol. 54 No. 1, 1965.
- 23.- Di Carlo, F. J., Grew, M. C., Melgar, M. D., -
Roemer, S. Ringer, S. M., Haynes, L. J., and -
Wilson, M. Oxolinic Acid Metabolism by Man. -
Arch. Intern.
Pharmacoayn. 174:413-27, August, 1968.
- 24.- Hanbook of Chemistry on Physics. 33rd ED.
Chemical Rubber publishing, Co. pág. 2095.
- 25.- B. M. Colombo, Control of Physical properties-
in Pharmaceutical forms. Organizzazione Edito--
riale Medico-Farmaceutica, Milano.
- 26.- Leon Lachman et al, the Theory an Practice of-
indistrial Pharmacy, Lea 8 Febreger, Philadel-
phia 1976 2° ED.
- 27.- F. F. Turner et al. Oxilinic, acid, a New Sin-
thetic antimicrobial Agent - Antimicrobial - -
Agents and Chemotherapy 1967, I - II - III.

- 28.- D. J. D'Alessio et al, Oxolinic Acid treatment of Urinary - Tract Infections Antimicrobial - Agents and Chemotherapy - 1967.
- 29.- E. Atlas et al, Nalidixic Acid and Oxolinic Acid in the treatment of chronic Bacteriuria.- Animals of Internal medicine Vol. 7° No. 4 - - 1969.