

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



## DESARROLLO DE UNA FORMA FARMACEUTICA LIQUIDA DE APLICACION VAGINAL A BASE DE ACIDO LACTICO; DUCHA VAGINAL.

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO  
P R E S E N T A  
EDNA JULIETA RIVERA HUERTA

MEXICO, D. F.

1992

FALLA DE ORIGEN



## **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.

## INDICE

I. Objetivo . . . . .	1
II. Introducción . . . . .	1
III. Generalidades . . . . .	3
1. Acido Láctico. . . . .	3
2. Vagina y duchas vaginales. . . . .	10
3. Líquidos . . . . .	13
IV. Parte Experimental. . . . .	19
1. Método analítico . . . . .	20
2. Desarrollo de formulaciones . . . . .	21
2.1 Selección de pH y concentración de ácido láctico del amortiguador. . . . .	21
2.2 Estudio de compatibilidad de aroma y color en el amortiguador de lactatos. . . . .	25
2.3 Selección del conservador. . . . .	29
2.4 Prueba de eficacia del conservador. . . . .	33
2.5 Determinación de la estabilidad de ácido láctico . . . . .	36
V. Resultados. . . . .	37
VI. Conclusiones. . . . .	47
VII. Bibliografía. . . . .	48

## I. OBJETIVO.

Desarrollar una forma farmacéutica líquida a base de ácido láctico para aplicación vaginal; ducha vaginal, cuya apariencia y propiedades se mantengan durante su vida de anaquel.

## II. INTRODUCCION.

En la actualidad el valor de un producto farmacéutico está medido por dos aspectos; su efectividad médica y su éxito comercial. Para cubrir satisfactoriamente cada uno de éstos con un producto es necesario que sea conveniente para su uso y tenga la aceptación del cliente.

En el caso de una ducha vaginal esto se logrará tomando en cuenta distintas características del producto como la estabilidad de la acidez adecuada, olor agradable, claridad y ausencia de precipitado.

Considerando lo anterior, se propuso el desarrollo de una ducha vaginal la cual está constituida de ácido láctico, compuesto existente en forma natural en la zona, la solución deberá ser estable y agradable a la usuaria.

Para lograr lo anterior se necesita primeramente elaborar soluciones amortiguadoras de ácido láctico con distintas concentraciones y valores de pH dentro de los límites usuales de uso en la zona vaginal. Las soluciones elaboradas serán sometidas a diferentes temperaturas; 30°C.

40°C, 50°C y condiciones de ciclado (Refrigeración - 50°C) durante 15 días, las muestras son analizadas al inicio y al final del intervalo de tiempo. De esta manera se elegirá el pH y la concentración adecuada para que a continuación se desarrollen pruebas para evaluar la compatibilidad de aroma y color, las cuales se llevarán a cabo con distintos aromas y colores, estas soluciones serán sometidas a pruebas de ciclado analizando al inicio y al final de 15 días de estudio.

A continuación se seleccionará el conservador adecuado, lo cual se realizará con las soluciones anteriores más estables (Elegidas en el estudio de compatibilidad de aroma y color) se probarán con distintos conservadores y se someterán a pruebas de ciclado para obtener las soluciones más estables. Estas soluciones se someterán a la prueba microbiológica de Eficacia de Conservadores para, de ésta manera, demostrar la efectividad del conservador en el producto.

Estas soluciones se someterán a pruebas de estabilidad acelerada para determinar el  $t_{90}$  de la solución para la ducha vaginal.

## GENERALIDADES.

### 1. Acido láctico. <sup>(11,15,17)</sup>

#### 1.1 Fórmula desarrollada y condensada



#### 1.2 Nombres químicos y sinónimos

- Acido 2-hidroxiopropanóico
- Acido  $\alpha$ -hidroxipropiónico
- Acidum lacticum
- Duofilm<sup>R</sup> (Con: ácido salicílico).

#### 1.3 Peso molecular:

$$\text{PM} = 90.08$$

#### 1.4 Propiedades físicas:

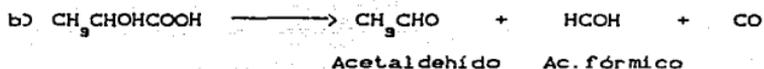
- a) Descripción: Líquido incoloro o amarillento, higroscópico y siruposo, es inodoro o tiene un olor ligero pero no desagradable.
- b) Solubilidad: Miscible con agua con alcohol y con éter. Inmiscible con disulfuro de carbono y cloroformo. Una solución de 2.3% en agua es isoosmótica con el suero.
- c) Punto de fusión: 16.8°C
- d) Punto de ebullición: 82°C - 85°C
- e) Constante de disociación:  $K_{a_{25^\circ\text{C}}} = 1.38 \times 10^{-4}$

#### 1.5 Incompatibilidades: Agentes oxidantes; yoduros, ácido nítrico, albúmina.

## 1.6 Identificación:

- a) Acidificar la solución con ácido sulfúrico y adicionar con permanganato de potasio S.R., calentando la mezcla es reconocible el olor distintivo de acetaldehído.<sup>(19)</sup>
- b) Formación de lactato de zinc por medio de una reacción con óxido de zinc. La sal tiene una estructura cristalina específica fácilmente identificable por métodos microscópicos. Determinando el contenido de agua en los cristales permite diferenciar la forma activa y racémica del ácido láctico.<sup>(20)</sup>
- c) A una solución que contiene 200 mg de ácido láctico en 4 ml de agua adicionar 1.5 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio ( 1 M ) y 2 ml de una solución acuosa de permanganato de potasio (0.25M). Calentar a ebullición, enfriar y filtrar. Adicionar 20 ml del reactivo de dinitrofenilhidrazina, calentar, lavar el precipitado resultante con agua, secar a 105°C y determinar el punto de fusión (213°C - 218°C).  
Reactivo de dinitrofenilhidrazina: solución de 0.8g de 2,4 - dinitrofenilhidrazina en 100 ml de ácido clorhídrico 2 N.<sup>(21)</sup>

1.7 Cinética<sup>(9)</sup>: Las principales reacciones del ácido láctico son:



1.8 Usos<sup>(9)</sup>

- a) Se utiliza para terapia de calcio como lactato de calcio.
- b) Como lactato de sodio en solución por inyección intravenosa en el tratamiento de acidosis.
- c) En el control del vómito en gastroenteritis infantil.
- d) En solución o en insertos intravaginales en el tratamiento de infecciones vaginales.

1.9 Farmacodinamia<sup>(4,15)</sup>

El ácido láctico es rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal y lentamente convertido en bicarbonato en la circulación.

### 1.10 Toxicología<sup>(9,14)</sup>

El ácido láctico es prácticamente no tóxico a altas dosis. Los signos clínicos de una dosis tóxica de ácido láctico incluyen excitación, disnea y taquicardia.

-DL<sub>50</sub> en ratones vía oral: 4875 mg/Kg

-Dosis tóxica subcutánea en ratas:

2000 - 4000 mg/Kg

-Dosis tóxica oral en el hombre: >1500 mg/Kg.

### 1.11 Uso terapéutico de interés y plan de administración.<sup>(10,15)</sup>

El uso terapéutico principal del ácido láctico es como acidulante. Aprovechando esta propiedad, es utilizado en irrigaciones de pH bajo para la vagina como agente limpiador. El pH ácido reprime organismos patógenos al mismo tiempo que proveer un ambiente favorable para la eventual 'recolonización' por los bacilos ácido productores normalmente encontrados en la vagina.

La ducha vaginal se deberá practicar con una frecuencia máxima de dos veces semanalmente.

### 1.12 Obtención<sup>(11)</sup>.

- a) Fermentación: Se puede utilizar como material de partida casi cualquier producto carbohidrato no tóxico, producto o desecho así como numerosas cepas de bacterias *Lactobacillus* y algunas levaduras. El procedimiento consiste de la fermentación de un carbohidrato, un mineral adecuado y nutrientes protéicos en la presencia de un exceso de carbonato de calcio. Se prefiere usar una cepa termofílica de *Lactobacillus delbrueckii* la cual exhibe su actividad a aproximadamente 50°C y un pH de 5.0 - 5.5.

La fermentación se lleva a cabo en presencia de un gran exceso de carbonato de calcio (Limestone), el cual neutraliza el ácido creado en la fermentación, resultando una solución que contiene lactato de calcio y dióxido de carbono, de esta manera el pH no llega a ser tan bajo como para inhibir la fermentación. Esta solución es alcalinizada con hidróxido de calcio y hervida. El hidróxido de magnesio precipita (entra vía agua) así como limestone y otros nutrientes e ingredientes. Se filtra y el filtrado es acidificado con ácido sulfúrico para regenerar el ácido láctico y precipitar el calcio como sulfato de calcio lo cual es filtrado.

El filtrado consiste de una solución de 10% de ácido láctico crudo, éste es concentrado a aproximadamente 50% de ácido láctico y después refinado por una serie de procesos; tratamiento con carbón vegetal activado y tratamiento con ferrocianuro de sodio. La solución se filtra y se pasa a través de resinas de intercambio iónico para remover las trazas de contaminación.

El rendimiento teórico de ácido láctico es 100% de el sustrato hexosa fermentable de acuerdo con la siguiente ecuación:



En la práctica este rendimiento nunca es alcanzado. Presumiblemente una porción de el carbohidrato es utilizado por el organismo en su metabolismo, además de eso la pérdida ocurre durante el proceso subsecuente.

En la práctica comercial rendimientos de aproximadamente 85% son considerados normales.

#### b) Síntesis:

La reacción básica de síntesis es la conversión de lactonitrilo a ácido láctico;



El lactonitrilo es convertido a una solución acuosa de ácido láctico crudo, el cual es entonces refinado y ajustado a una solución de 50% ó 88%.

Otros métodos químicos posibles de sintetizar ácido láctico incluyen degradación de azúcares con álcalis, tal como hidróxido de sodio, interacción de acetaldehído y monóxido de carbono a temperatura y presión elevadas.

## 2. Vagina y duchas vaginales.

### 2.1 Vagina<sup>(3,7,13)</sup>

La vagina (Latín = vaina) se encuentra comprendida dentro de los órganos genitales internos del aparato reproductor femenino. Es un conducto muscular delgado rugoso y parcialmente colapsado que mide de 8 a 10 cm de largo, con un diámetro aproximadamente de 4 cm, ocupa un espacio intermedio entre la vejiga y el recto.

Las paredes constan de 3 capas:

- a) Mucosa.
- b) Muscular.
- c) Adventicia.

a) Mucosa: Muestra arrugas transversales, está revestida por epitelio plano, estratificado, grueso, sin queratina. Sus células integrantes están cargadas de glucógeno. El epitelio que carece de glándulas está lubricado por moco que se origina en el cuello uterino. Bajo el epitelio hay una lámina de tejido conectivo denso que contiene numerosas fibras elásticas, leucocitos polimorfonucleares, linfocitos y algunos nódulos linfáticos.

Las células superficiales del epitelio vaginal se escaman continuamente, el glucógeno que se libera en la vagina con las células descamadas es

metabolizado por Lactobacilos de Döderlein para producir un líquido que cubre la vagina y cuya principal característica es su alta acidez (pH = 4.0 - 4.5) debido a la presencia de ácido láctico (2% -3%).

b) Muscular: Esta capa de la vagina está compuesta por fibras musculares lisas, dispuestas en haces entrelazadas. La porción interna, en que la mayor parte de las haces musculares, presentan disposición circular es delgada.

c) Adventicia: Es una capa delgada de tipo conectivo denso que se mezcla con el de los órganos vecinos.

En la pared de la vagina, abundan los vasos sanguíneos y linfáticos.

## 2.2 Ducha vaginal<sup>(5,10,20)</sup>.

La ducha vaginal es una solución acuosa que se aplica irrigando la vagina, cuya función principal es como agente limpiador (aséptico) para remover descarga purulenta.

Las soluciones para las duchas pueden ser preparadas a partir de polvos, de soluciones líquidas o líquidos concentrados, la paciente es instruída para adicionar la cantidad prescrita de concentrado a una determinada cantidad de agua. La solución resultante entonces contiene la cantidad apropiada de agentes químicos.

Esta como otras formas de dosificación vaginal son amortiguadas a un pH ácido de manera que se asemeje al pH normal de la vagina.

El tipo y cantidad de ingredientes varían con cada producto.

Los componentes de las duchas son usadas generalmente en bajas concentraciones. Aunque se han reportado efectos dañinos con agentes individuales, la ducha en si no es peligrosa cuando no se realiza frecuentemente, pero frecuente, puede conducir a una vaginitis recurrente e irritación o ulceración de la mucosa. Pueden ser peligrosas si la bolsa o contenedor del líquido es suspendida a una altura extrema ya que una cantidad excesiva puede entrar a la vagina bajo una gran presión. La ducha no deberá llevarse a cabo durante el embarazo ya que estudios realizados indican que la práctica de la ducha vaginal puede incrementar el riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica; condición que predispone la pregnancy ectópica.

### 3. Líquidos (12)

#### 3.1 Soluciones reguladoras de pH:

Debido a que las preparaciones farmacéuticas pueden alterar su pH durante su almacenamiento, por efecto de las reacciones de degradación, la disolución de gases o vapores o incompatibilidades con componentes del contenedor es necesario adicionar un sistema regulador de pH.

Un sistema regulador de pH es una disolución de un ácido débil y su base conjugada o de una base débil y su ácido conjugado. Este mantendrá el pH del producto a un valor estable. En este caso el ácido débil se trata del ácido láctico.

#### 3.2 Solubilidad:

La disolución de una sustancia en un sistema determinado depende de la naturaleza y la intensidad de las fuerzas presentes en el soluto, el disolvente y las interacciones resultantes soluto-disolvente.

Recursos para incrementar la solubilidad:

a) pH : La solubilidad de ácidos y bases débiles poco solubles en agua ,depende de el pH del medio.

El pH de máxima solubilidad se puede predecir con un buen grado de exactitud. En cuanto a esto, las limitaciones que se encuentran son:  $K_s$  (Constante de solubilidad) y  $K_a$  (Constante de disociación) se reportan para sustancias en agua

destilada y que los cosolventes abaten el valor de  $K_a$  y aumentan el valor de  $K_b$  con variación en el pH.

b) **Cosolvencia:** La solubilidad de electrolitos débiles y moléculas no polares poco solubles en agua, puede ser incrementada por la adición del disolvente miscible en agua y en el cual el fármaco tiene buena solubilidad. Algunos cosolventes utilizados en formulación son etanol, sorbitol, glicerina, propilenglicol y varios miembros de las series de polímeros de polietilenglicol.

c) **Constante dieléctrica:** Todo soluto muestra una solubilidad máxima a una o más constantes dieléctricas específicas de cualquier sistema de disolventes.

— Determinar la solubilidad del fármaco en mezclas Dioxano - Agua de conocida constante dieléctrica.

— Seleccionar la mezcla de disolventes que da la constante dieléctrica seleccionada.

— Determinar la solubilidad del fármaco en la mezcla anterior.

— Ver el efecto de la mezcla con el resto de la formulación.

d) **Complejación:** Los compuestos orgánicos en solución generalmente tienden a asociarse mutuamente en

algún grado. La asociación intermolecular presenta una solubilidad total igual a la solubilidad inherente al fármaco solo más la concentración del fármaco complejado en solución.

La cantidad de fármaco a disolver es limitado por la solubilidad de el complejo o por la solubilidad del agente complejante.

- e) Hidrotrofia: Incrementa la solubilidad en agua de varias sustancias debido a la presencia de grandes cantidades de aditivos.
- f) Solubilización: Proceso en el que la solubilidad de una sustancia poco soluble es incrementada por la formación de micelas surfactantes. Cuando el surfactante es adicionado al líquido a bajas concentraciones éste se orienta a la interfase aire-líquido; a mayor concentración las moléculas se incorporan al líquido, al aumentar la concentración éstas rodean a las moléculas del soluto formando agregados coloidales orientados que absorben las moléculas y producen una solubilización aparente.

Los mejores solubilizantes son aquellos con valores hidrofílico - lipofílico más altos que 15.

### 3.3 Conservación (1,19)

Los agentes antimicrobianos deben adicionarse a la formulación del producto para protegerla de contaminación microbiana accidental durante su manufactura, vida de anaquel y uso. Se utilizan para productos que no pueden ser esterilizados al final del proceso y/o que son para dosis múltiple (Exceptuando bacteriostáticos).

Existen cinco clases de agentes antimicrobianos aplicables a la formulación de productos parenterales:

- a) Alcoholes y sus derivados sustituidos y halogenados.
- b) Derivados de ácido benzoico y sus ésteres.
- c) Compuestos fenólicos.
- d) Compuestos cuaternarios de amonio.
- e) Compuestos orgánicos mercuriales.

Los agentes antimicrobianos son excluidos específicamente en soluciones inyectables de gran volumen, las cuales se usan para proporcionar fluidos, nutrientes o electrolitos.

#### 3.3.1 Prueba de efectividad de conservadores.

La prueba está diseñada para medir la habilidad de el sistema conservador antimicrobiano en un producto parenteral de dosis múltiple, producto nasal, ótico u oftálmico hecho con base o vehículo acuoso, para destruir un inóculo grande de microorganismos específicos.

Los organismos prueba requeridos para la prueba según USP son: tres bacterias, una levadura (*Candida albicans*) y un hongo esporulado (*Aspergillus niger*). Una de las bacterias a retar es gram positiva (*Staphylococcus aureus*), las otras dos son gram negativas (*E. coli* y *Pseudomona aeruginosa*). La *Pseudomona* probablemente es el contaminante más peligroso en productos parenterales no solo por sus efectos fisiológicos adversos sino también a su abundancia enzimática lo cual faculta esos microorganismos para degradar y/o destruir agentes antimicrobianos.

#### 3.4 Características subjetivas del producto<sup>(12)</sup>.

La apariencia y el olor entre otras características constituyen lo que es llamado la "elegancia farmacéutica" la cual es importante para lograr la aceptabilidad del paciente.

a) Apariencia: La apariencia de productos líquidos depende principalmente de su color y claridad. La selección de color hecha usualmente de manera que sea consistente con el olor apropiado para el padecimiento, estable y legalmente aceptado.

Se requiere una etapa de purificación para alcanzar una máxima claridad; la filtración es el único método práctico para grandes cantidades de

líquido, el filtro puede absorber fármacos, conservadores, etc., se debe usar el mismo tipo de filtro en estabilidad que en producción.

#### IV. PARTE EXPERIMENTAL

##### 1. Valoración de ácido láctico. <sup>(10)</sup>

Se necesita un método analítico adecuado que permita cuantificar el ácido láctico en solución. Se encuentran reportadas distintas técnicas de valoración para el ácido láctico; se utilizará el método volumétrico ácido - base el cual se basa en la reacción del grupo carboxilo. Este método considera la tendencia del ácido láctico a esterificarse a ácidos polilácticos, ya que éstos se encuentran con frecuencia en productos comerciales; es necesario saponificarlos por ebullición en base estandarizada para restaurarlos a su forma monomérica y permitir la titulación de el total del ácido láctico. Por lo anterior a la muestra se le adiciona un exceso de álcali, los ácidos polilácticos son hidrolizados y el exceso de álcali es titulado con ácido normalizado. La validación del método analítico fue llevada a cabo por el laboratorio en el que se llevó a cabo el trabajo.

##### 1.1 Materiales

###### a) Reactivos.

Acido sulfúrico R. A. Merck.

Hidróxido de sodio R. A. Merck.

###### b) Material y equipo.

Pipetas volumétricas de 50 ml.

Pipetas volumétricas de 25 ml.

Vasos de precipitados de 250 ml.

Parrilla de calentamiento con agitación.

Titulador Mettler DL 25

Electrodo DG 111

Cronómetro

## 1.2 Método analítico

A aproximadamente 25 ml de producto cuidadosamente pesados en un vaso de precipitados de 250 ml tarado adicionar 50 ml de NaOH 0.1N y hervir la mezcla por 20 min. Titular el exceso de base en la solución caliente potenciométricamente con  $H_2SO_4$  0.1 N

Realizar un blanco de reactivos.

Cada ml de NaOH 0.1 N equivale a 9.008 mg de



## 2.1 Cálculos.

$$\frac{(V_{bco} - V_m) * N * 90.08 * 100}{\text{Peso muestra (mg)}} = \%$$

Donde:

$V_{bco}$  = ml de ácido sulfúrico 0.1 N consumidos para el blanco.

$V_m$  = ml de ácido sulfúrico 0.1 N consumidos para la muestra problema.

N = Normalidad de la solución de ácido sulfúrico 0.1 N.

## 2. Desarrollo de formulaciones.

A continuación se desarrollará la solución para la ducha vaginal para lo cual se tomarán en cuenta las propiedades fisicoquímicas de el ácido láctico para seleccionar los componentes de la formulación más adecuados.

### 2.1 Selección de concentración y pH del amortiguador de lactatos

Puesto que los límites usuales de pH de fases acuosas en contacto con la membrana vaginal es de 3.4 a 4.2 <sup>(47)</sup> y tomando en cuenta que una solución amortiguadora es útil dentro de un rango aproximadamente  $\pm 1$  unidad de pH alrededor del  $pK_a$  del ácido, en este caso 3.86, se eligieron valores de pH para estudio de estabilidad del amortiguador de lactatos en un intervalo de 3.2 a 4.0.

Se elaborarán soluciones amortiguadoras de lactatos con dos distintas concentraciones; 1% y 2% ,ajustadas a los distintos valores de pH, utilizando como apoyo la ecuación de Henderson - Haselbach.

### Materiales.

#### 1. Materias primas:

1. Acido láctico 90%.
2. Lactato de sodio 80%.

## 2. Material y equipo:

1. Vasos de precipitados de 50, 100, 1000 y 2000 ml.
2. Probetas graduadas de 100 y 500 ml.
3. Parrillas de agitación y barras magnéticas.
4. Pipetas Pasteur y pipetas graduadas.
5. Potenciómetro. CORNING Mod.130
6. Estufas.
7. Frascos de polietileno de baja densidad de 80.0 ml. de capacidad.

Cantidades (g) de lactato de sodio y ácido láctico utilizados para la elaboración de cada una de las soluciones amortiguadoras.

	I	II	III	IV	V	VI
Ac. láctico (g)	22.0	22.0	22.0	44.0	44.0	44.0
Lactato de Na (g)	9.0	22.6	56.7	18.0	45.2	113.5
pH	3.2	3.6	4.0	3.2	4.0	4.0
Agua c. b. p. (ml)	2000	2000	2000	2000	2000	2000

a) Procedimiento de manufactura de cada una de las soluciones amortiguadoras de lactatos.

1. Pesar aproximadamente 22.02 g de ácido láctico en un vaso de precipitados de 50 ml.

2. Pesar \_\_\_\_ g de lactato de sodio.
  3. Disolver el ácido láctico así como el lactato de sodio en agua destilada con agitación durante 5 minutos.
  4. Llevar el volumen de la solución del paso 3 a aproximadamente 1900 ml con agua destilada.
  5. Ajustar el pH de la solución a \_\_\_\_ utilizando para ello lactato de sodio.
  6. Aforar con agua a 2000 ml.
- b) Procedimiento para la determinación de estabilidad del amortiguador de lactatos

Ya elaboradas las soluciones amortiguadoras de lactatos se procedió a lo siguiente:

Se colocaron 60 ml de cada una de las soluciones en frascos de polietileno de alta densidad.

Se identifican los frascos y se someten bajo las siguientes temperaturas durante 15 días: 50°C, temperatura ambiente, refrigeración y condiciones de ciclado (Refrigeración - 50°C).

El estudio químico se realiza analizando cada una de las muestras al inicio y al final del mismo con el objeto de conocer la concentración del ácido láctico presente en la solución y el pH correspondiente y de esta manera elegir la solución amortiguadora más estable.

La evaluación del estudio físico se realiza sobre las muestras sometidas a ciclado (Refrigeración - 50°), anotando cada una de las características de las soluciones al inicio y al final del estudio.

Resultados del estudio del amortiguador.

1. Los cambios físicos de las soluciones reguladoras de pH se muestran en las tablas de control físico
2. En la tabla No. 1 se indica el resultado del estudio químico del amortiguador.
3. De los resultados obtenidos se deduce que el amortiguador de lactatos en todo el rango de pH elegido (3.2 - 4.0) es estable tanto al 1.0% como al 2.0% de ácido láctico por lo que se eligió la solución amortiguadora I ya que cumple de la manera más simple con el objetivo de la ducha vaginal.

Solución amortiguadora I:

Acido láctico	22.0 g
Lactato de sodio	9.0 g
pH	3.2
Agua c. b. p.	2000.0 ml.

TABLE I. VALORES OBTENIDOS DE LA ESTABILIDAD DE LAS SOLUCIONES AMOPIGUADORAS DE pH

		CONCENTRACION ACIDO LACTICO (%)					
CONDICIONES		I	II	III	IV	V	VI
t=0 DIAS	INICIAL	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
t=15 DIAS	CICLADO 0 (REFRIG.-50 C)	99.16	96.29	95.18	96.80	97.77	96.47
	0 50 C	99.26	96.60	96.51	98.11	98.68	96.13
	TEMPERATURA AMBIENTE	99.25	97.32	97.64	100.21	99.54	99.60
	REFRIGERACION	100.01	98.97	96.87	99.37	99.90	99.90

## 2.2 Estudio de compatibilidad del aroma y color con el amortiguador de lactatos.

Una vez elegidos el pH y concentración de ácido láctico se proseguirá con el estudio de compatibilidad de aroma y color con el amortiguador para lo cual se requerirán las siguientes materias primas:

1. Esencia floral SX - 8849
2. Esencia herbal SX - 8850
3. Esencia de manzana SX - 8808
4. Esencia de manzana SX - 11799
5. Color Rojo n°6 A M y C.
6. Color Verde Minoline G 375
7. Color Café Caramelo V 159
8. Alcohol etílico 96°
9. Polietilenglicol 400.

### a) Procedimiento de manufactura de las distintas formulaciones.

Formulaciones 2,3,5 y 8.

1. Mezclar el lactato de sodio y el ácido láctico
2. Disolver la mezcla en aproximadamente 200 ml. de agua.
3. En un vaso de precipitados de 50 ml. colocar la esencia y añadir el etanol. Disolver.
4. Adicionar la solución del paso no.3 a la solución del paso no. 2 y añadir agua hasta aproximadamente

900 ml. Adicionar la cantidad indicada de color y agitar.

5. Ajustar el pH a 3.2 con lactato de sodio.

6. Aforar con agua destilada a 1000 ml.

Formulaciones 4,6 y 9.

1. Mezclar el lactato de sodio y el ácido láctico.

2. Disolver la mezcla en aproximadamente 200 ml. de agua.

3. En un vaso de precipitados de 50 ml colocar el alcohol, a continuación la fragancia y el polietilenglicol, disolver.

4. Adicionar la solución del paso no.3 a la del paso no.2, añadir agua hasta aproximadamente 900 ml. Adicionar el color y agitar hasta disolución.

5. Ajustar el pH a 3.2 con lactato de sodio.

6. Aforar con agua a 1000 ml.

Formulaciones 1 y 7.

1. Mezclar el lactato de sodio y el ácido láctico.

2. Disolver la mezcla en aproximadamente 200 ml.

3. Adicionar la fragancia y el color. Disolver.

4. Añadir agua hasta aproximadamente 900 ml.

5. Ajustar el pH a 3.2 con lactato de sodio.

6. Aforar con agua destilada a 1000 ml

Tabla II. DISEÑO DE FORMULACIONES DE ACIDO LACTICO.

MATERIAS PRIMAS	FORMULACIONES								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
ACIDO LACTICO (g)	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0
LACTATO DE SODIO(g)	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
ESENCIA FLORAL SX-8849(ml)	2.1	2.1	-	-	-	-	-	-	-
ESENCIA HERBAL SX-8850(ml)	-	-	2.1	2.1	-	-	-	-	-
ESENCIA MANZANA SX-8889(ml)	-	-	-	-	2.0	2.0	-	-	-
ESENCIA MANZANA SX-11799(ml)	-	-	-	-	-	-	2.0	2.0	2.0
COLOR ROJO #6 A.M. y C.(mg)	0.75	0.75	-	-	-	-	-	-	-
COLOR CAFE CARAMELO U-159(mg)	-	-	-	-	17.0	17.0	17.0	17.0	17.0
COLOR VERDE NINOLINE G-375(mg)-	-	-	8.75	8.75	-	-	-	-	-
ALCOHOL ETILICO 96 <sup>o</sup> (ml)	-	5.0	5.0	10.0	5.0	10.0	-	5.0	10.0
POLIETILENGLICOL (ml)	-	-	-	10.0	-	10.0	-	-	10.0
LACTATO DE SODIO c. b. p. (pH)	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2
AGUA C.B.P. (ml)	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000

b) Procedimiento para determinar la compatibilidad del color y aroma en las formulaciones.

Ya elaboradas las formulaciones se procedió a lo siguiente:

Se colocaron 50 ml de cada una de las soluciones en frascos de polietileno de alta densidad, se cerraron y se etiquetaron.

Se someten a ciclos (Refrigeración - 50°C) durante 15 días, llevando a cabo el análisis físico y químico de las muestras al inicio y al final del tratamiento.

Resultados del estudio de compatibilidad de aroma y color con amortiguador de lactatos.

1. Los cambios físicos y resultados químicos del estudio se muestran en las tablas correspondientes.
2. Tomando en cuenta la comparación de los resultados se pueden elegir las formulaciones más adecuadas; no.1 y no.3 las cuales a continuación se mencionan.

Formulación no.1	Formulación no.3
Acido láctico	Acido láctico
Lactato de sodio	Lactato de sodio
Esencia floral	Esencia herbal
Color rojo no.6 A.M.yC.	Color verde Minoline

G 375

## 2.3 Selección del conservador

El paso a seguir una vez teniendo el aroma y color adecuados para la formulación es la elección del conservador apropiado a utilizar para lo cual se emplearon los siguientes conservadores:

1. Benzoato de sodio.
2. Sorbato de potasio.

Se realizaron pruebas de cada conservador con cada una de las dos formulaciones elegidas, en la selección de aroma y color.

En la tabla III se indica las materias primas y la cantidad de éstas para la preparación de cada una de las soluciones a someter a prueba.

### a) Procedimiento de manufactura de las soluciones.

Formulaciones 1.y 2.

1. Pesar el ácido láctico y el lactato de sodio y, en un vaso de precipitados de 1000 ml disolver en aproximadamente 200 ml de agua.
2. En un vaso de precipitados de 100 ml disolver 1 g de conservador en agua.
3. Adicionar la solución del paso no.2 a la solución del paso no.1 agitar hasta homogenizar
4. A la solución anterior agregar \_\_\_ mg de color y \_\_\_ ml de esencia. Agitar hasta disolución.

5. Llevar el volumen de la solución a aproximadamente 900 ml y ajustar el pH a 3.2 con lactato de sodio.
6. Aforar con agua a 1000 ml.

Formulaciones 3 y 4.

1. Pesar el ácido láctico y el lactato de sodio y disolver en 200 ml de agua.
2. En un vaso de precipitados de 100 ml disolver 1.0 g de conservador en agua.
3. Adicionar la solución del paso no. 2 a la solución del paso no. 1 y agitar a homogenizar.
4. Disolver la esencia herbal en agua y añadir a la solución del paso no. 3. Agitar.
5. Llevar el volumen a aproximadamente 900 ml. y ajustar el pH a 3.2 con lactato de sodio.
6. Aforar con agua a 1000 ml.

- b) Procedimiento para determinar la estabilidad de las soluciones para la elección del conservador.

Una vez elaboradas las soluciones se procedió al siguiente tratamiento :

Se colocaron 60 ml. de cada una de ellas en frascos, se cierran herméticamente, se identifican y se someten a ciclado (Refrigeración - 50°C) durante 15 días analizando las muestras al inicio y al final de este tiempo.

TABLA III. FORMULACIONES PARA ELECCION DE CONSERVADOR

MATERIAS PRIMAS	FORMULACIONES			
	1	2	3	4
ACIDO LACTICO (g)	11.0	11.0	11.0	11.0
LACTATO DE SODIO (g)	4.5	4.5	4.5	4.5
BENZOATO DE SODIO (g)	1.0	-	1.0	-
SORBATO DE POTASIO (g)	-	1.0	-	1.0
ESENCIA FLORAL SX-8849 (ml)	2.1	2.1	-	-
ESENCIA HERBAL SX-8850 (ml)	-	-	2.1	2.1
COLOR ROJO no.6 A.N.y C.(mg)	8.75	8.75	-	-
COLOR VERDE MINOLINE G 375 (mg)	-	-	8.75	8.75
AGUA (ml) c.b.p.	1000	1000	1000	1000

## Resultados de la selección del conservador

Los resultados obtenidos de este estudio fueron los siguientes:

1. En la Tabla V se observan los resultados de la estabilidad de las soluciones de ácido láctico sometidas a condiciones de ciclado (Refrigeración - 50°).
2. La comparación de los resultados obtenidos permite determinar las formulaciones más adecuadas y estables.

### Formulación no.1

- Acido lactico
- Lactato de sodio
- Benzoato de sodio
- Esencia floral SX-8849
- Color Rojo no.6 A.M.y C.

### Formulación no.3

- Acido láctico
- Lactato de sodio
- Benzoato de sodio
- Esencia herbal SX-8850
- Color Verde Minoline G 375

#### 2.4 Prueba de eficacia de conservadores.

El paso posterior a la elección del conservador compatible con el resto de los componentes de la formulación es demostrar en el producto la eficacia del benzoato de sodio adicionado; para lo cual se efectuó la Prueba de Eficacia de Conservadores descrita en la USP XXII y cuyo procedimiento se sintetiza en el Esquema no.1.

##### Sustancias a utilizar:

- Polisorbato 80
- Cloruro de sodio

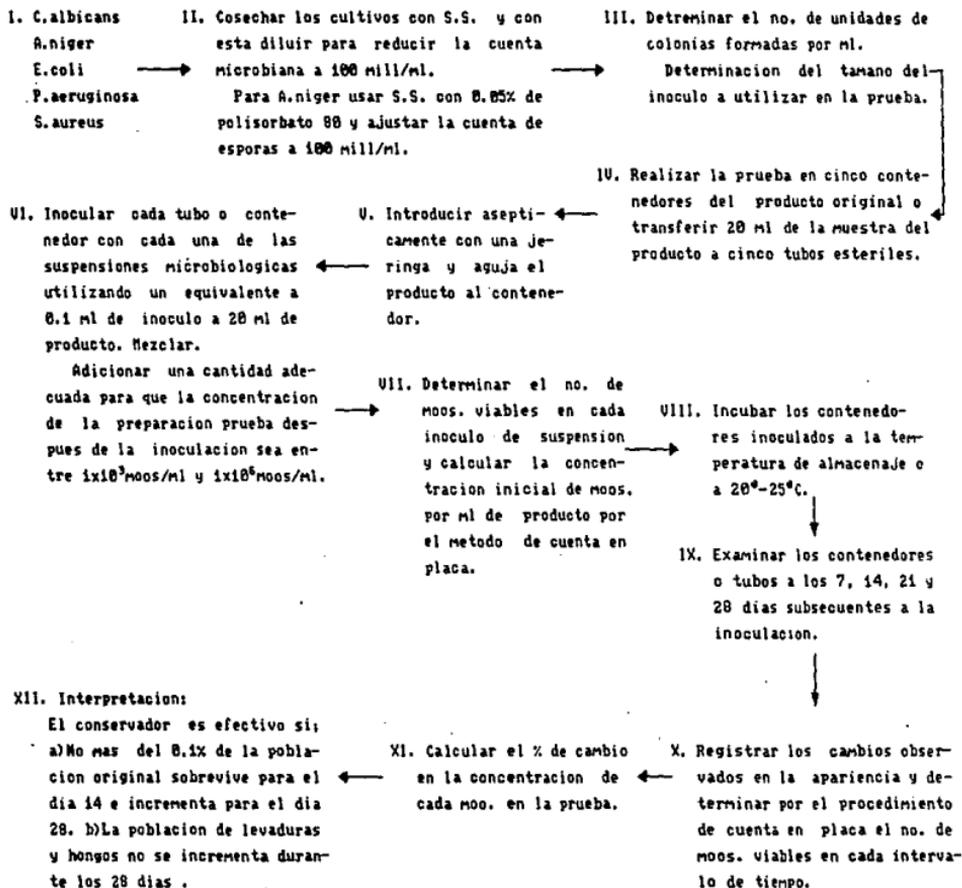
##### Material y equipo requeridos:

- Cajas de Petri desechables.
- Tubos de ensaye de 20 cm X 2.2 cm.
- Pipetas graduadas de 1 ml.
- Pipetas graduadas de 20 ml.
- Espectrofotómetro Perkin Elmer COLEMAN Mod. 6/20 Junior II.
- Vórtex.
- Cuenta colonias.
- Estufa de incubación.

##### Soluciones a probar:

- Solución aroma floral con benzoato de sodio.
- Solución aroma herbal con benzoato de sodio.
- Solución aroma floral sin conservador.
- Solución aroma herbal sin conservador.

ESQUEMA I PRUEBA DE EFICACIA DE CONSERVADORES ANTIMICROBIANOS



Resultados de la prueba de eficacia de conservadores en las formulaciones elegidas.

1. Los valores obtenidos en la prueba de eficacia de conservadores para cada una de las formulaciones se pueden observar en las TABLAS DE RESULTADOS DE PRUEBA DE EFICACIA DE CONSERVADORES.
2. En las tablas arriba mencionadas, se muestra el fuerte decremento de la población de microorganismos en el producto recién inoculado aún sin la presencia del conservador lo cual se puede deber a las propiedades bactericidas del ácido láctico.
3. Al término de 14 días no se obtiene crecimiento de ninguna especie de microorganismos y tampoco se observa éste a lo largo de los 28 días que marca la prueba. Por lo anterior se puede decir que el benzoato de sodio a una concentración de 0.1% es un conservador eficaz para el producto en cada una de las dos formulaciones probadas.

## 2.5 Determinación de la estabilidad del ácido láctico.

Con la finalidad de obtener el producto con dos presentaciones distintas; aromas y colores distintos, se evaluará la estabilidad de las soluciones de ácido láctico más estables (Formulaciones no.1 y no.2 de la selección del conservador).

El procedimiento a seguir para determinar la estabilidad del ácido láctico se describe a continuación:

Se colocan 60ml de cada una de las soluciones a someter a estudio en envases de polietileno de baja densidad, se cierran herméticamente y se someten a distintas temperaturas ; 25°C, 30°C, 40°C y 50°C, analizando cada una al inicio, 15, 30, 60 y 90 días.

**TABLAS DE RESULTADOS DE CONTROLES FISICOS DE  
SOLUCIONES REGULADORAS DE pH.**

**Solución reguladora I**

Características	t= 0 días	t= 15 días
Aspecto	Transparente	Transparente
Color	Incolora	Incolora
Olor	Característico	Característico
pH	3.20	3.26
Partículas presentes	no	no

**Solución reguladora II**

Características	t= 0 días	t= 15 días
Aspecto	Transparente	Transparente
Color	Incolora	Incolora
Olor	Característico	Característico
pH	3.60	3.54
Partículas presentes	no	no

**Solución reguladora III**

Características	t= 0 días	t= 15 días
Aspecto	Transparente	Transparente
Color	Incolora	Incolora
Olor	Característico	Característico
pH	4.05	4.16
Partículas presentes	no	no

**Solución reguladora IV**

<b>Características</b>	<b>t= 0 días</b>	<b>t= 15 días</b>
<b>Aspecto</b>	<b>Transparente</b>	<b>Transparente</b>
<b>Color</b>	<b>Incolora</b>	<b>Incolora</b>
<b>Olor</b>	<b>Característico</b>	<b>Característico</b>
<b>pH</b>	<b>3.24</b>	<b>3.31</b>
<b>Partículas presentes</b>	<b>no</b>	<b>no</b>

**Solución reguladora V**

<b>Características</b>	<b>t= 0 días</b>	<b>t= 15 días</b>
<b>Aspecto</b>	<b>Transparente</b>	<b>Transparente</b>
<b>Color</b>	<b>Incolora</b>	<b>Incolora</b>
<b>Olor</b>	<b>Característico</b>	<b>Característico</b>
<b>pH</b>	<b>3.60</b>	<b>3.61</b>
<b>Partículas presentes</b>	<b>no</b>	<b>no</b>

**Solución reguladora VI**

<b>Características</b>	<b>t= 0 días</b>	<b>t= 15 días</b>
<b>Aspecto</b>	<b>Transparente</b>	<b>Transparente</b>
<b>Color</b>	<b>Incolora</b>	<b>Incolora</b>
<b>Olor</b>	<b>Característico</b>	<b>Característico</b>
<b>pH</b>	<b>4.01</b>	<b>4.09</b>
<b>Partículas presentes</b>	<b>no</b>	<b>no</b>

RESULTADOS CONTROLES FISICOS Y QUIMICOS DE ESTUDIOS DE COMPATIBILIDAD DE AROMA Y COLOR.

Formulación 1

Características	t= 0 días	t= 15 días
Aspecto	Transparente	Transparente
Color	Rojo	Rojo
Olor	Floral	Floral
pH	3.20	3.26
Partículas presentes	no	no
Conc. ácido láctico (%)	0.976	0.982

Formulación 2

Características	t= 0 días	t= 15 días
Aspecto	Transparente	Transparente
Color	Rojo	Rojo
Olor	Floral	Floral
pH	3.20	3.29
Partículas presentes	no	no
Conc. ácido láctico (%)	0.962	0.972

Formulación 3

Características	t= 0 días	t= 15 días
Aspecto	Transparente	Transparente
Color	Verde	Verde
Olor	Herbal	Herbal
pH	3.20	3.25
Partículas presentes	no	no
Conc. ácido láctico (%)	0.981	0.972

**Formulación 4**

<b>Características</b>	<b>t= 0 días</b>	<b>t= 15 días</b>
<b>Aspecto</b>	Transparente	Transparente
<b>Color</b>	Verde	Verde
<b>Olor</b>	Herbal	Herbal
<b>pH</b>	3.20	3.28
<b>Partículas presentes</b>	no	no
<b>Conc.ácido láctico (%)</b>	0.982	0.979

**Formulación 5**

<b>Características</b>	<b>t= 0 días</b>	<b>t= 15 días</b>
<b>Aspecto</b>	Transparente	Turbio
<b>Color</b>	Ambar	Café lechoso
<b>Olor</b>	Manzana	Manzana
<b>pH</b>	3.17	3.24
<b>Partículas presentes</b>	no	si
<b>Conc.ácido láctico</b>	0.977	0.970

**Formulación 6**

<b>Características</b>	<b>t= 0 días</b>	<b>t= 15 días</b>
<b>Aspecto</b>	Transparente	Turbio
<b>Color</b>	Ambar	Café lechoso
<b>Olor</b>	Manzana	Manzana
<b>pH</b>	3.20	3.26
<b>Partículas presentes</b>	no	si
<b>Conc.ácido láctico (%)</b>	0.981	0.975

**Formulación 7**

<b>Características</b>	<b>t= 0 días</b>	<b>t= 15 días</b>
<b>Aspecto</b>	<b>Transparente</b>	<b>Transparente</b>
<b>Color</b>	<b>Ambar</b>	<b>Ambar</b>
<b>Olor</b>	<b>Manzana</b>	<b>Manzana</b>
<b>pH</b>	<b>3.19</b>	<b>3.24</b>
<b>Partículas presentes</b>	<b>no</b>	<b>si</b>
<b>Conc.ácido láctico</b>	<b>0.988</b>	<b>0.985</b>

**Formulación 8**

<b>Características</b>	<b>t= 0 días</b>	<b>t= 15 días</b>
<b>Aspecto</b>	<b>Transparente</b>	<b>Transparente</b>
<b>Color</b>	<b>Ambar</b>	<b>Ambar</b>
<b>Olor</b>	<b>Manzana</b>	<b>Manzana</b>
<b>pH</b>	<b>3.20</b>	<b>3.25</b>
<b>Partículas presentes</b>	<b>no</b>	<b>si</b>
<b>Conc.ácido láctico (%)</b>	<b>0.981</b>	<b>0.975</b>

**Formulación 9**

<b>Características</b>	<b>t= 0 días</b>	<b>t= 15 días</b>
<b>Aspecto</b>	<b>Transparente</b>	<b>transparente</b>
<b>Color</b>	<b>Ambar</b>	<b>Ambar</b>
<b>Olor</b>	<b>Manzana</b>	<b>Manzana</b>
<b>pH</b>	<b>3.21</b>	<b>3.26</b>
<b>Partículas presentes</b>	<b>no</b>	<b>si</b>
<b>Conc.ácido láctico (%)</b>	<b>0.969</b>	<b>0.973</b>

74  
 TABLA V. VALORES OBTENIDOS DE CONCENTRACION Y pH AL INICIO Y AL FINAL DEL ESTUDIO PARA SELECCION DEL CONSERVADOR.

CARACTERISTICAS	FORMULACIONES			
	1	2	3	4
ASPECTO INICIAL	SOLUCION ROJA TRANSPARENTE, AROMA FLORAL.	SOLUCION ROJA TRANSPARENTE, AROMA FLORAL.	SOLUCION VER- DE, TRANSP, AROMA HERBAL.	SOLUCION VER- DE, TRANSPAREN- TE, OLOR HERBAL.
ASPECTO FINAL	SOLUCION ROJA TRANSPARENTE, AROMA FLORAL.	PRESENCIA DE CRISTALES BLAN- COS ABUNDANTES OLOR A ACIDO.	SOLUCION VER- DE, TRANSP, AROMA HERBAL.	PRESENCIA DE CRISTALES BLAN- COS, OLOR HERBAL.
CONC. INICIAL (%)	100.00	100.00	100.00	100.00
CONC. FINAL (%)	99.69	-	99.79	-
pH INICIAL	3.25	3.21	3.24	3.25
pH FINAL	3.37	-	3.41	-

RESULTADOS PRUEBA DE EFICACIA DE CONSERVADORES.

FLORAL

NOO. PRUEBA	INOCULO MOOS/ML	NO. DE MOOS./ML					
		INICIO PRODUCTO S/CONS.	INICIO PRODUCTO C/CONS.	7 DIAS PRODUCTO C/CONS.	14 DIAS PRODUCTO C/CONS.	21 DIAS PRODUCTO C/CONS.	28 DIAS PRODUCTO C/CONS.
S. aureus	$3.5 \times 10^5$	$2.8 \times 10^4$	0	0	0	0	0
P. aeruginosa	$6.8 \times 10^5$	0	0	0	0	0	0
E. coli	$3.0 \times 10^5$	0	0	0	0	0	0
C. albicans	$3.4 \times 10^5$	$2.4 \times 10^3$	$2.7 \times 10^2$	0	0	0	0
A. niger	$1.3 \times 10^5$	$4.2 \times 10^4$	$8.5 \times 10^2$	48	0	0	0

RESULTADOS PRUEBA DE EFICACIA DE CONSERVADORES.

HERBAL

MOD. PRUEBA	INOCULO MOOS./ml	NO. DE MOOS./ML					
		INICIO PRODUCTO S/CONS.	INICIO PRODUCTO C/CONS.	7 DIAS PRODUCTO C/CONS.	14 DIAS PRODUCTO C/CONS.	21 DIAS PRODUCTO C/CONS.	28 DIAS PRODUCTO C/CONS.
S. aureus	$3.5 \times 10^5$	$1.0 \times 10^4$	0	0	0	0	0
P. aeruginosa	$6.0 \times 10^5$	0	0	0	0	0	0
E. coli	$3.0 \times 10^5$	0	0	0	0	0	0
C. albicans	$3.4 \times 10^5$	$3.2 \times 10^3$	$1.8 \times 10^2$	0	0	0	0
A. niger	$1.3 \times 10^5$	$2.1 \times 10^4$	$6.5 \times 10^2$	31	0	0	0

RESULTADOS OBTENIDOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD  
DE ACIDO LACTICO EN SOLUCION CON AROMA FLORAL  
A DIFERENTES TEMPERATURAS.

t(días)	25°C	30°C
	Conc.(%)	Conc.(%)
0	100.0	100.0
15	99.7	99.5
30	99.0	99.0
60	98.9	98.8
90	98.5	98.5

t (Días)	40°C	50°C
	Conc.(%)	Conc.(%)
0	100.0	100.0
15	99.5	99.2
30	99.1	99.0
60	98.5	98.3
90	98.3	98.1

RESULTADOS OBTENIDOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE  
 ACIDO LACTICO EN SOLUCION CON AROMA HERBAL A  
 DIFERENTES TEMPERATURAS.

	25°C	30°C
t(Días)	Conc.(%)	Conc.(%)
0	100.0	100.0
15	99.5	99.5
30	99.7	99.0
60	99.1	98.7
90	99.0	98.6

	40°C	50°C
t(Días)	Conc.(%)	Conc.(%)
0	100.0	100.0
15	99.4	99.7
30	99.1	99.0
60	98.9	98.5
90	98.4	98.5

## VII. CONCLUSIONES.

En base a los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad a que fue sometido el ácido láctico observamos que la disminución de la concentración de éste fue menor al 2.0 % de la concentración inicial cumpliendo por lo tanto con lo dispuesto en el Artículo 13 del Capítulo IV del Proyecto de Norma Técnica sobre los Requisitos Mínimos para las Pruebas de Estabilidad para Medicamentos y Materias Primas .

Por medio de la Prueba de Eficacia de Conservadores se demostró que el benzoato de sodio como conservador es suficiente para preservar el producto de contaminación microbiológica.

Por lo anteriormente expuesto se deduce que el producto desarrollado es estable y cuenta con una fecha de caducidad tentativa de 24 meses a temperatura ambiente; con características subjetivas satisfactorias por lo que se cumple con el objetivo del presente trabajo.

## VII. BIBLIOGRAFIA

1. Akers. Michael J. Considerations in selecting antimicrobial preservative agents for parenteral product development. Pharmaceutical Technology. Mayo, 1984.
2. Banker, S.G. Modern Pharmaceutics, Drugs and The Pharmaceutical Sciences. Marcel Inc. N.Y., 1980.
3. Benson, J. Manual de Ginecología Obstetricia 7<sup>a</sup> Edición Editorial El Manual Moderno S.A. de C.V. México, 1985.
4. Bowman y Rand. Farmacología. Bases Bioquímicas y Patológicas 2<sup>a</sup> Edición. Editorial Interamericana. México 1985.
5. Connors. Chemical Stability of Pharmaceutical. John Willey and Sons Inc. 1979.
6. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 1990.P.L.M.
7. Ham, Arthur W. Tratado de Histología 7<sup>a</sup> Edición. México 1975.
8. Hanna N.F. The relation between vaginal pH and the microbiological status in vaginitis. British Journal of Obstetrics and Gineacology. December 1985. Vol.92 pp.1267-1271.
9. Holton Ch. Lactic Acid. Properties and Chemistry of Lactic Acid and Derivatives. Stichting Ira. Internacional Research Association Copenhagen. Verlag, 1971.
10. Howard C. Ansel. Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms. 3<sup>a</sup> Edition. Lea and Febiger. Phil., 1981.

11. Kirk - Othmer. Encyclopedia of Chemical Technology. 2<sup>a</sup> Ed. Vol.12. Interscience Publishers a Division of John Willey and Sons Inc. U.S.A., 1967.
12. Lachman,L. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3<sup>a</sup> Ed. Lea and Febiger. Phil., 1986.
13. Lesson. Histologia. 5<sup>a</sup> Ed. Nueva Editorial Interamericana México, 1987.
14. Martin, E. Hazards of Medication. 2<sup>a</sup> Ed. J.B.Lippincott Company U.S.A., 1980.
15. Martindale. The Extra Pharmacopeia 28<sup>a</sup> Ed. The Pharmaceutical Press London, 1982.
16. Merck Index,The. 10th. Edition. Merck and Company.Inc. 1985.
17. Pharmaceutical CODEX, The. Eleventh Edition. The Pharmaceutical Press. London, 1982.
18. Proyecto de Norma Técnica Sobre los Requisitos Mínimos para las Pruebas de Estabilidad para Medicamentos y Materia Prima. Anteproyecto elaborado por el Colegio Nacional de QFB México, A.C. 1991. Revisado preliminarmente por la Secretaría de Salud.
19. Remingtons Pharmaceutical Sciences. 16th. Ed. Mack Publishing Co. U.S.A., 1980.
20. The United States Pharmacopeia, 20th. Ed. U.S.A. 1985.
21. Zbella, Edward. Vaginal Douching. Postgraduate Medicine December 1984. No.8. Vol. 76. pp. 93, 96, 97.