

300627

UNIVERSIDAD LA SALLE

12
24

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS
INCORPORADA A LA U.N.A.M.



"EFECTO DE ELECTROLITOS EN LA ESTABILIDAD
FISICA DE MEZCLAS DE NUTRICION PARENTERAL
TOTAL (NPT)."

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

PRESENTA:

GEORGINA DOLORES PEDROZA GRANADOS

DIRECTOR DE TESIS: Q.F.B. JOSE LUIS IBARMEA AVILA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**
MEXICO, D. F.

1997

1997



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS

Todo mi agradecimiento y mi amor infinito a ti, Dios, porque aunque a veces el mundo pareció cerrarse a mi alrededor, nunca me he sentido sola. Nada en este mundo se compara con la inmensidad de Tu amor.

Más que a cualquier otra persona, quiero dedicar el esfuerzo de 23 años a mi madre, quien ha sido lo más especial que me ha sucedido. Gracias por regalarme el ejemplo de que para hacer hogar solo se necesita sentir amor. Quiero que sepas que si yo soy tu fuerza, tú eres mi corazón.

A mi hermano, con quien compartí secretos, risas y llanto. A pesar de ser tan diferentes, te siento como si fueses otra parte de mí.

A mis abuelitos ("los Titos") por todo su amor y comprensión. Si no fuera por ustedes nunca habría podido lograr mi sueño.

A toda mi familia por estar siempre aquí.

A mis amigos de toda la vida: Sandra, Tere C., Alma Delia, Aurora, Jesús y Héctor. Les dedico este trabajo por demostrarme que la distancia no separa los corazones.

A Lety y Gabriel por permitirme entrar a sus mundos y ser parte de ellos
Gracias por las experiencias que vivimos juntos y por ayudarme a crecer.

A Tere E., Rafa, Elisa, Ángeles y Ale A. Ustedes son la prueba más
convinciente de que "si no puedes con ellos, úneteles". Espero que nuestra amistad
perdure por siempre.

A mis AMIGOS de generación: Margarita, Moni, Ma. Luisa, Rosina, Liliana,
Alejandro V, Pilar. Por todo lo que compartimos en estos años.

A mi Director de Tesis, José Luis Ibarnea. Contra todos los pronósticos ¡¡¡LO
HICIMOS!! Gracias por brindarme la confianza de un amigo y la sabiduría de un
padre. ¡Ni crea que le voy a dejar de dar lata!

Al Dr. Jesús Tapia por permitirme conocer el maravilloso mundo de la
Nutrición Parenteral. Espero que este trabajo sea de utilidad para tantos pacientes
que confían en el Servicio.

A mis asesores de Tesis: Angelina, Joaquín, Irene y Carlos. Por las
enseñanzas de cada uno de ustedes.

Al Dr. José Domingo Méndez por ser un amigo más que especial. Gracias por
confiar en mí, nunca lo voy a defraudar.

Con toda mi admiración y cariño a Margarita Ozaeta, porque fue tu ejemplo el que me dio fuerzas para concluir mi carrera. Gracias por mostrarme el bello camino de la Química y por esas desmañadas en el Laboratorio.

A los "Planeadores" (Mary, Eida y Pepe) por compartir tantas cosas conmigo y por dejarme ser parte del equipo.

A mis profesores de carrera, por haber sembrado en mi la semilla del Farmacéutico.

Al Servicio de Apoyo Nutricional del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI (Tony, Gaby, enfermeras y médicos) por todo el apoyo brindado y por la oportunidad de conocerlos.

Y a todas aquellas personas que me ayudaron, de alguna manera u otra, a alcanzar mi primera meta real.

Esta tesis está dedicada a la
mejor de las amigas que he
tenido en el mundo
Si tu imagen y tus recuerdos
están aún presentes, quiero
que sepas que tu corazón
habitará en mi alma para
siempre.
Te sigo extrañando.
¡Va por ti, mi chiquita!

ÍNDICE.

	PÁGINA
OBJETIVOS	1
JUSTIFICACIÓN	2
INTRODUCCIÓN	4
CAPÍTULO I.	
Nutrición Parenteral Total (NPT)	6
CAPÍTULO II.	
Emulsiones	23
CAPÍTULO III.	
Estabilidad física de emulsiones	46
HIPÓTESIS	66
CAPÍTULO IV.	
Material y metodología	67
CAPÍTULO V.	
Resultados	81
CAPÍTULO VI.	
Discusión e interpretación de resultados	92
CAPÍTULO VII.	
Conclusiones	104
CAPÍTULO VIII.	
Referencias bibliográficas	107
ANEXO I	111
ANEXO II	112

OBJETIVOS.

1. Definir las concentraciones máximas permisibles de los electrolitos calcio, fosfato y magnesio que aseguren la estabilidad física de mezclas de Nutrición Parenteral Total (NPT).

2. Determinar si existen cambios significativos en la gravedad específica, el pH y la osmolalidad de mezclas de NPT estándar al formularse con diferentes concentraciones de calcio, fosfato y magnesio.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

a) Conocer las características fisicoquímicas de mezclas de NPT estándar (pH, densidad y osmolalidad) físicamente estables.

b) Determinar la variación de los parámetros fisicoquímicos medidos en un lapso de 24 horas posteriores a la preparación del producto.

JUSTIFICACIÓN.

Es un hecho indudable que las mezclas de Nutrición Parenteral Total (NPT) han reportado beneficios notables encaminados hacia el mejoramiento de la terapia nutricional. Es necesario reconocer, sin embargo, que el uso y desarrollo no racional de estas formas farmacéuticas pueden convertirlas en un riesgo potencial para los pacientes que requieren este apoyo debido a su imposibilidad de cubrir los requerimientos nutricionales básicos por vía enteral.

Las mezclas de NPT son preparaciones farmacéuticas magistrales que contienen una gran variedad de elementos nutritivos, entre los que pueden citarse: aminoácidos (esenciales y no esenciales), oligoelementos, electrolitos, dextrosa, vitaminas y lípidos¹.

A pesar de una serie de ventajas² que supone el implementar el uso de mezclas de NPT en terapéutica, la experiencia clínica nos habla de fenómenos iatrogénicos asociados a la utilización del producto, como los casos informados de:

☑ Taponamiento cardíaco de consecuencias fatales, en el que el factor mecánico condicionado por la punta del catéter (a través del cual se administra el producto) se vio potencializado por irritación química de las paredes vasculares al administrar una solución hiperosmolar como la mezcla de NPT³.

☑ Desarrollo de una neumonía intersticial secundaria al depósito pulmonar de cristales de fosfato de calcio que se formaron en las mezclas que se administraba una paciente con un programa de NPT a domicilio ⁴.

☑ Muerte de dos personas, que motivó a la FDA (Food & Drug Administration) a emitir una alerta referente a mezclas de NPT en las que se detectó precipitación de fosfato de calcio ⁵.

Gran parte del problema relacionado con estabilidad física de los sistemas de NPT lo constituye el uso de emulsiones lipídicas que imparten a la mezcla una apariencia lechosa que puede enmascarar la expresión de fenómenos fisicoquímicos indeseables (por ejemplo, la formación de cristales del ya citado fosfato de calcio), condicionados por algunos factores como el pH y la concentración de otras sales en la formulación ⁶.

Tomando en cuenta que el trabajo en un Servicio de Apoyo Nutricional Avanzado requiere del uso de estas mezclas para asegurar una buena evolución de los pacientes, se hace obligatorio garantizar su estabilidad física para minimizar los riesgos clínicos asociados a la terapia nutricional sustentada en este tipo de fórmulas.

INTRODUCCIÓN.

A pesar de los avances observados en el desarrollo de la terapia nutricional en nuestro país, es un hecho evidente que muchas de las interrogantes que todavía genera el uso de mezclas de Nutrición Parenteral Total pueden esclarecerse en base a los criterios químicos de diseño, preparación y evaluación de medicamentos en los que el Farmacéutico es experto.

El presente trabajo incluye un diseño experimental encaminado a evaluar la estabilidad física de un producto y los efectos de los aditivos nutricionales empleados en su formulación (como es el caso muy particular de los electrolitos calcio, fosfato y magnesio) sobre las propiedades fisicoquímicas determinantes de la estabilidad del sistema.

Se considera de vital importancia la vigilancia de eficacia, seguridad y calidad de un producto farmacéutico, pero al analizar la forma farmacéutica de emulsión inyectable los parámetros de evaluación deben ser más estrictos por todos los riesgos clínicos que implica la administración de fármacos y excipientes a través del torrente sanguíneo.

" Ningún otro producto disponible en el mercado, tiene tan alto potencial de maldad o bondad, ni es consumido con tanta confianza como un medicamento.

La relación directa que existe entre la calidad de diseño, el éxito de la fabricación y la actividad terapéutica de un medicamento es muy evidente para ser ignorada".

Cooper.

CAPÍTULO I.

NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL (NPT).

La *nutrición parenteral* es el aporte de nutrimentos por una vía diferente al tracto gastrointestinal, más específicamente, a través del sistema circulatorio ⁷.

Nutrición Parenteral Total (o NPT, por sus siglas) es un término que describe a aquellas preparaciones farmacéuticas consistentes en una mezcla de dextrosa, aminoácidos, lípidos, oligoelementos y multivitamínicos en un solo envase, misma que se administra al organismo vía intravenosa a través de un catéter. Los componentes se mezclan en una sola bolsa (con una capacidad aproximada de 3 litros) y proveen al paciente los requerimientos nutricionales de 24 horas ⁸.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Los primeros avances en el desarrollo de la terapia nutricional por vía endovenosa se remontan al año de 1628, en el que Harvey demostró la circulación sanguínea a través de todo el organismo. A partir de este momento se volvió razonable la idea de que los nutrimentos colocados en el torrente sanguíneo eran capaces de viajar por el cuerpo e incorporarse a las células que los necesitaran. En 1656 Sir Christopher Wren fue el primero en introducir vinagre y vino en las venas de perros, para lo cual usó una pluma de ganso atada a una vejiga de cerdo. También administró opio, el cual no causó complicaciones aparentes. Estas experiencias

pueden considerarse como la primera administración intravenosa de fármacos y nutrimentos de que se tenga noticia.

En ese mismo siglo, Fracassato y Lower realizaron estudios que permitieron la infusión exitosa de algunos fármacos y sangre en perros a través de pequeñas venas de animales y cánulas de metal.

Ya para el siglo XIX, Blundell (en 1818) fue capaz de transfundir sangre de un humano a otro y para 1831, Latta utilizó solución salina intravenosa para el tratamiento del cólera en Leith, Escocia.

Hacia 1843 y durante dos décadas más, el fisiólogo francés Claude Bernard realizó experimentos en los que administró azúcar y otros nutrimentos inyectados a algunos animales. Es así como los carbohidratos fueron los primeros nutrimentos estudiados como tales.

A la mitad del siglo pasado se hicieron esfuerzos para desarrollar nutrición artificial por vía subcutánea. Sin embargo, esta vía de administración se desechó por el riesgo de generar abscesos en el sitio de la inyección⁹.

Yamakawa, en 1920, fue el primero en administrar emulsiones grasas en seres humanos. Emmett Holt informó quince años después sobre el empleo de soluciones de aceite de algodón. Sin embargo, las reacciones indeseables eran múltiples debido a la inestabilidad de las soluciones y a la presencia de pirógenos en las mismas.

Los problemas ocasionados por las reacciones pirogénicas secundarias a la administración de productos endovenosos se resolvieron en 1925 cuando Seibert demostró que los pirógenos eran productos metabólicos bacterianos que no se destruían mediante las técnicas clásicas de esterilización.

Fue hasta 1961 cuando Wretling desarrolló una nueva fórmula a base de aceite de soya y lecitina. Esta emulsión alcanzó gran popularidad en Europa y afianzó el puesto que ahora ocupan los lípidos en la nutrición parenteral.

La administración de proteínas se inició con la infusión de hidrolizados de peptonas y caseína, supliéndose después por diversas soluciones de aminoácidos cristalinos.

En 1945, Zimmerman sugirió el uso de catéteres de polipropileno colocados en venas de flujo rápido y de ancho calibre con lo que se minimizaba el riesgo de dañar las venas al administrar soluciones hiperosmolares. Aubaniac, en Indochina, empleó por primera vez la punción y colocación de un catéter en la vena subclavia¹⁰.

Sin embargo, la preparación de mezclas de NPT como tales se logró hasta 1967, cuando Stanley Dudrick, Jonathan Rhoads y colaboradores demostraron que la administración de todos los nutrimentos a nivel de la vena cava era factible y podía mantener el buen estado nutricional y estimular el crecimiento en perros⁷.

Este punto se considera como el inicio de la nutrición artificial actual. A partir de entonces, ésta adquirió un sitio reconocido en el arsenal terapéutico de diversas especialidades, sobre todo en la cirugía gastrointestinal. El primer paciente sometido

a la técnica fue una niña con disfunciones intestinales, a quien se alimentó por un periodo de 22 meses¹⁰.

FORMULACIÓN DE MEZCLAS DE NPT.

Las mezclas empleadas para NPT son formulaciones complejas que tienen la finalidad de aportar elementos energéticos como dextrosa, proteínas, grasas y otros elementos como oligoelementos, vitaminas, electrolitos y agua; la *tabla I* muestra una formulación típica de una mezcla de NPT.

TABLA I.

Formulación de mezclas de NPT.

Solución de aminoácidos:	Electrolitos:
<input checked="" type="checkbox"/> L-isoleucina	Sodio
<input checked="" type="checkbox"/> L-leucina	Potasio
<input checked="" type="checkbox"/> L-lisina	Cloruros
<input checked="" type="checkbox"/> L-metionina	Acetatos
<input checked="" type="checkbox"/> L-fenilalanina	Fosfatos
<input checked="" type="checkbox"/> L-treonina	Magnesio
<input checked="" type="checkbox"/> L-triptófano	Calcio
<input checked="" type="checkbox"/> L-valina	
<input checked="" type="checkbox"/> L-alanina	Vitaminas:
L-glicina	Vitamina D
L-arginina	Vitamina A
<input checked="" type="checkbox"/> L-ácido aspártico	Vitamina E
L-cisteína	Clorhidrato de tiamina
<input checked="" type="checkbox"/> L-ácido glutámico	5' PO ₄ de riboflavina
L-histidina	Clorhidrato de piridoxina
<input checked="" type="checkbox"/> L-prolina	Niacinamida
<input checked="" type="checkbox"/> L-serina	Vitamina B ₁₂
L-tirosina	Ácido ascórbico
	Ácido d-pantoténico
Solución de oligoelementos:	Ácido fólico
Cobre	Biotina
Manganeso	Vitamina K (en formulaciones pediátricas)
Zinc	Soluciones concentradas de dextrosa
Cromo	
Selenio	Emulsiones lipídicas

Aminoácidos esenciales.

Aminoácidos necesarios para la utilización de soluciones de aminoácidos parenterales.

Fuente: Clintec Nutrition Company: *Total nutrient admixtures: clinical and practical guidelines.*
USA, 1992. p. 50.

Estos componentes deben administrarse de acuerdo a los requerimientos y patologías específicas de cada paciente en una proporción similar a la que se necesitaría de utilizarse la administración a través del tracto gastrointestinal^{7,11}.

☑ Fuentes energéticas:

1. Carbohidratos.

La dextrosa es el sustrato energético que más comúnmente se emplea en las mezclas de NPT. Los requerimientos energéticos de un ser humano normal se cubren con una relación aproximada del 60% de carbohidratos (dextrosa), 30% en forma de grasas y 10% en forma de proteínas.

Es forzosa la adición de dextrosa en las mezclas de NPT dada su primordial importancia en el funcionamiento del sistema nervioso central, de las células sanguíneas y la médula renal.

Se han empleado otras fuentes calóricas diferentes a la glucosa, grasas y proteínas en la nutrición parenteral. Aquellas sustancias que han sido probadas son la fructosa, la maltosa, el sorbitol, el xilitol, el glicerol y el etanol. Debido a que se presentan problemas de estabilidad con la adición de estos productos, su uso se ha desechado.

Las soluciones de dextrosa tienen un pH final que está en un rango de 3.5 a 5.5 y se mantienen estables después de esterilizarlas por calor húmedo. La esterilización aumenta también la vida de anaquel de la solución, por lo que ésta puede almacenarse por largos periodos aun a temperatura ambiente.

La máxima concentración de dextrosa que puede administrarse a un paciente es de 5 mg/kg/min, ya que parece ser la máxima proporción de glucosa que el organismo puede oxidar. Los efectos adversos derivados de una sobredosificación de dextrosa comprenden una producción elevada de dióxido de carbono y alteraciones hepáticas importantes.

2. Grasas.

Se incluyen emulsiones grasas dentro de la formulación de una mezcla de NPT con dos fines principales: ser fuente energética y proveer ácidos grasos esenciales al organismo.

Los productos comerciales que se encuentran actualmente en el mercado consisten en una emulsión estéril y apirogénica constituida por triacilglicérol de cadena larga (derivados de aceites vegetales), glicerina como agente de isotonicidad y un emulsificante como la lecitina de huevo. Pueden hacerse combinaciones de triacilglicérol de cadenas larga y media.

Es necesario planear pruebas de monitoreo de los pacientes para descubrir fiebre, escalofríos, dolor de cabeza y espalda mientras se les infunde la emulsión de lípidos. Las contraindicaciones reportadas por el uso de lípidos intravenosos comprenden las siguientes patologías: hiperlipidemia, alteraciones renales, diabetes descompensada, fenómenos alérgicos y pancreatitis aguda secundaria a hiperlipidemia.

3. Proteínas.

Los productos proteínicos inicialmente empleados en la nutrición parenteral fueron hidrolizados de proteínas naturales (como fibrina y caseína). Estos componentes garantizan el aporte de compuestos nitrogenados necesarios para propiciar la síntesis de proteínas endógenas. Actualmente los hidrolizados de proteína se han reemplazado con soluciones de aminoácidos cristalinos de la forma L, los cuales ofrecen las ventajas de flexibilidad de formulación y su pureza sobre los productos hidrolizados ^{7,11}.

En una mezcla de aminoácidos deben incluirse aquéllos que no pueden ser sintetizados por el organismo y que, por lo tanto, se consideran esenciales; los que en ciertas circunstancias son considerados como esenciales por no ser producidos en las concentraciones requeridas y los que son sintetizados por el adulto a partir de bases nitrogenadas (no esenciales) ⁷.

Los aminoácidos parenterales se dividen en dos grupos de acuerdo a su composición: soluciones estándar y soluciones para patologías especiales. Las mezclas de aminoácidos estándar se han diseñado tratando de imitar la composición de proteínas de alto valor biológico. Algunos aminoácidos (como la glutamina y cisteína) no son estables en soluciones acuosas, por lo que se ha hecho necesario compensarlos añadiendo mayor proporción de aminoácidos esenciales estables en solución.

Como todo producto farmacéutico, los aminoácidos parenterales deben cumplir con ciertos requisitos: deben contemplarse en la formulación todos los aminoácidos esenciales y preferiblemente los no esenciales; deben añadirse las

proporciones adecuadas de aminoácidos de acuerdo al total de nitrógeno que requiera el organismo; y no deben existir desbalances entre las concentraciones de aminoácidos, antagonismo ni toxicidad.

Se han desarrollado soluciones de aminoácidos caracterizadas por contener diferentes proporciones en sus componentes en relación con las soluciones estándar, para ser empleadas en *patologías especiales*. El diseño de estas mezclas se basa en los estudios realizados sobre el metabolismo de los aminoácidos en diferentes condiciones de estrés orgánico. Por ejemplo, cada vez cobra más importancia el uso de aminoácidos de cadena ramificada en falla hepática y renal, en sepsis y en trauma, debido a su metabolismo particular y a las alteraciones plasmáticas e intracelulares que se presentan en estas patologías.

Vale la pena mencionar que entre los aditivos más importantes que pueden añadirse a los aminoácidos cristalinos se encuentran las soluciones reguladoras (sistemas acetato - ácido acético) y electrolitos ^{7,11}.

Electrolitos, vitaminas y oligoelementos:

1. Electrolitos.

Se incluyen en dosis de mantenimiento o terapéuticas con el fin de mantener la homeostasis electrolítica en el organismo. Los requerimientos de electrolitos varían con el estado general de cada paciente, con el padecimiento actual que los aqueja y con las patologías previas que les fueron diagnosticadas.

En un programa de apoyo nutricional intrahospitalario deben cuantificarse periódicamente las concentraciones séricas y urinarias de electrolitos, ya que de ellas dependen muchos de los procesos metabólicos que se llevan a cabo para el mantenimiento de la vida.

A pesar de existir en el mercado productos que contienen una mezcla de electrolitos, éstos sólo pueden administrarse a pacientes con funciones orgánicas conservadas y con niveles de electrolitos normales. Estas preparaciones no mezclan calcio y fósforo en una misma solución, por el peligro de obtener precipitados de fosfato de calcio.

2. Vitaminas y oligoelementos.

Las vitaminas son un componente esencial de las mezclas de NPT porque son necesarias para lograr un metabolismo normal y una buena función celular en el organismo ¹¹. Estos nutrientes funcionan como cofactores enzimáticos en una amplia variedad de vías metabólicas vitales, desde la utilización de energía, síntesis proteica, mantenimiento del sistema inmune, cicatrización de heridas, etc. ¹².

Las vitaminas están disponibles en el mercado en forma de productos multivitamínicos que pueden adicionarse con confianza a las mezclas de NPT, y también existen preparados que contienen una sola vitamina para el caso de pacientes con deficiencias vitamínicas en específico.

Los oligoelementos se consideran micronutrientes, ya que los requerimientos diarios de un adulto sano se encuentran en el rango de los mili y microgramos. Se trata, pues, de compuestos esenciales que son cofactores

enzimáticos indispensables en el mantenimiento del metabolismo basal de un individuo ¹¹. Los ejemplos más típicos de oligoelementos son el zinc, cobre, cromo y manganeso.

INDICACIONES PARA RECIBIR NPT.

La nutrición parenteral se encuentra indicada en aquellos casos en que la vía enteral:

1. No puede o no debe ser utilizada y se va a producir un deterioro nutricional importante.

Cuando la vía enteral no puede ser utilizada por la presencia de vómito, de obstrucción del tracto digestivo, de parálisis funcional, etc., se habla de intolerancia a ella. En cambio, la contraindicación al uso de la vía enteral, se refiere a situaciones en las que a pesar de que no existe intolerancia a ésta, su empleo no favorece la mejoría de ciertas patologías o se acompaña de agravamiento.

En presencia de cualquiera de estas dos condiciones la indicación para iniciar nutrición parenteral depende de varios factores: el estado nutricional, el grado de estrés y el tiempo de ayuno del paciente. Estas situaciones definen el grado de reservas de un paciente, las necesidades nutricionales que le están siendo exigidas en un momento determinado y el tiempo que va a durar sin recibir nutrimentos por la vía enteral.

2. No es adecuada para mantener o restablecer un buen estado nutricional necesario en una circunstancia determinada.

Se refiere al hecho de que, en ocasiones, el aporte de nutrimentos por la vía enteral no es el adecuado o suficiente. En estas eventualidades se administran dietas mixtas, es decir, una combinación de aporte enteral y parenteral.

La nutrición enteral, aun en pequeñas cantidades, corrige trastornos que aparecen en el transcurso de la alimentación completa intravenosa. Estos trastornos se refieren a: atrofia del tracto gastrointestinal, depresión del sistema inmunológico del intestino, pérdida del efecto protector de la barrera intestinal a la invasión de microorganismos y sus toxinas, función digestiva disminuida y aumento en los depósitos de grasas.

3. En aquellas patologías que requieren fórmulas especiales de nutrición parenteral.

El alivio de ciertas patologías (sepsis; fallas respiratoria, hepática, gastrointestinal, renal; cáncer; depresión inmunológica, etc.) se fomenta con formulaciones especiales de nutrición parenteral ⁷.

Desde un punto de vista práctico, la nutrición parenteral puede ser considerada como terapia:

⇒ Primaria.

En algunas instancias, la nutrición parenteral debe considerarse como una modalidad terapéutica primaria. En estos casos la ingesta oral normal usualmente cesa, y los requerimientos nutricionales se administran a través de las vías parenterales e intravenosa. Por supuesto que pueden implementarse otras

modalidades de nutrición, pero se prefiere que el tracto gastrointestinal descanse mientras se llevan a cabo los procesos regenerativos y de curación.

Esta terapia no solamente se indica en complicaciones del tracto gastrointestinal, sino también en fallas hepática, renal y cardíaca.

⇒ De soporte.

La nutrición parenteral se puede indicar para el soporte de pacientes durante enfermedades complejas. De hecho, se planea que la nutrición parenteral se utilice como terapia de soporte en pacientes quirúrgicos, ya que éstos presentan mayor tendencia a desarrollar complicaciones gastrointestinales.

Asimismo, se sugiere el empleo de nutrición parenteral en aquellos pacientes quirúrgicos que han perdido peso antes de la intervención que se les va a practicar. En estos casos la pérdida de peso puede estar asociada a una mala nutrición o a los efectos de la patología que les aqueja.

Cualquier paciente que ha sido operado y sufre de una enfermedad compleja debe recibir nutrición parenteral en el periodo postoperatorio tanto para cubrir sus requerimientos nutricionales como para mantener sus funciones orgánicas e inmunes.

Además, la nutrición parenteral puede considerarse terapia de soporte en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia y radioterapia tomando en cuenta los efectos debilitantes del plan terapéutico que se les aplica¹³.

VENTAJAS DE LA NPT.

Las VENTAJAS potenciales que implica el diseño y desarrollo de un sistema de NPT son las siguientes:

✓ Debido a los métodos de preparación e infusión, pueden ahorrarse recursos técnicos (materiales, tiempo y equipos), además de que se requiere menor tiempo de vigilancia y cuidados en el proceso de infusión de la mezcla.

✓ En el caso de planearse programas de NPT a domicilio el periodo de adiestramiento del paciente y familiares para la administración de la nutrición se disminuye.

✓ Se reduce la tasa de contaminación extrínseca debido al menor número de manipulaciones implícito en la administración del sistema por vía intravenosa.

✓ El uso de aminoácidos y dextrosa en la formulación disminuye el riesgo de contaminación en comparación con las emulsiones de lípidos por separado.

✓ Menor probabilidad de toxicidad lipídica debido a la mayor dilución y al mayor tiempo de infusión.

✓ Se aportan los nutrimentos requeridos para cada paciente en un periodo de 24 horas, sin necesidad de infundir todos los productos por separado.

✓ La formulación de las mezclas de NPT puede hacerse asistida por computadora^{1,2}.

DESVENTAJAS DE LA NPT.

Las COMPLICACIONES que puede ofrecer la NPT como plan terapéutico son las siguientes:

* *Complicaciones técnicas:* ya que las mezclas de NPT son preparaciones hiperosmolares, es necesario que se administren a través de una vena de alto calibre y flujo rápido, para disminuir el riesgo de irritación vascular o la formación de trombos generados por el producto. Las complicaciones técnicas de la NPT están asociadas al procedimiento de colocación del catéter y pueden ocasionar lesiones de órganos (ya sea de las venas de acceso, pulmones o corazón) o un funcionamiento deficiente de la línea de infusión, lo cual afectará las condiciones nutricionales del paciente¹⁴.

Entre las complicaciones técnicas, la oclusión del catéter por trombosis es la más común. Para prevenirla es importante tomar en cuenta la composición del material del catéter: los catéteres de teflón tienen una mayor incidencia en cuanto a la formación de trombos se refiere y la silicona y el poliuretano la más baja. Además, mientras menor sea el diámetro de un catéter existe más tendencia a la trombosis.

En el caso de que se formen trombos en el catéter pueden infundirse a través del catéter pinzado proteínas (enzimáticas o no enzimáticas) que promuevan la conversión de la proteína insoluble plasminógeno en la forma soluble, plasmina, para de esta forma disolver el coágulo⁷.

* *Complicaciones metabólicas*: las anomalías metabólicas producidas por la administración prolongada de NPT son secundarias al metabolismo de glucosa y/o disfunciones hepáticas. El metabolismo de un individuo puede ser drásticamente modificado por la administración de NPT, dando lugar a la producción anormal de productos indeseables o alterando la función hepática al no administrar las concentraciones adecuadas de nutrientes.

Un factor que determina el éxito de la nutrición endovenosa como medida terapéutica es el monitoreo constante de la condición del paciente. Muchas de las complicaciones metabólicas generadas por la NPT pueden ser evitadas si el paciente es estudiado con detenimiento durante cada uno de los momentos de su estancia hospitalaria.

* *Complicaciones infecciosas*: la sepsis relacionada con los catéteres de NPT continúa siendo una de las causas de mayor morbilidad entre los pacientes hospitalizados (estando en una proporción aproximada entre el 12 y el 25%)¹⁴.

Según Sitges-Serra, la sepsis de catéter puede definirse como "un cultivo bacteriano positivo obtenido a partir de la punta del catéter, coincidiendo la especie bacteriana con la encontrada en el hemocultivo de una vena periférica"¹⁶.

La sepsis de catéter puede deberse a varios factores: una mala técnica de colocación del catéter, contaminación bacteriana de la mezcla de NPT, contaminación del catéter debido a focos infecciosos agregados del paciente e inmunodeficiencias

Además de la sepsis relacionada con los catéteres de NPT, el sitio de inserción del catéter puede resultar un punto potencial de infección, la cual puede evitarse mediante curaciones periódicas de la zona adyacente al catéter⁷.

* *Complicaciones farmacotécnicas*: se derivan de las características propias del producto, el diseño de las fórmulas y de los procesos relacionados con su preparación. Las complicaciones más relevantes de este tipo pueden reducirse a:

☒ Al parecer, las mezclas de NPT favorecen el crecimiento de una serie de microorganismos en comparación con las soluciones convencionales de aminoácidos y dextrosa (por ejemplo, *Staphylococcus epidermidis* y *Klebsiella aerogenes*).

☒ Podrían producirse fenómenos indeseables de inestabilidad cuando hay variantes en las proporciones de las soluciones base y/o los aditivos y éstas superan las estudiadas por los fabricantes.

☒ Con cualquier cambio en la formulación de las mezclas de NPT es necesario preparar de nuevo el suministro para los días restantes, aumentando las pérdidas de insumos y el costo.

☒ No se conocen a ciencia cierta los efectos de la administración prolongada de partículas de más de 0.4 μm , como las que tienen las mezclas de NPT.

☒ Debido a su aspecto lechoso, no es posible inspeccionar las mezclas en busca de material particulado².

CAPÍTULO II.

EMULSIONES.

Una *emulsión* es un sistema heterogéneo compuesto por la mezcla íntima de dos líquidos que son inmiscibles entre sí (generalmente agua y aceite), estando uno de ellos presente en forma de pequeñas gotas dispersas en el otro líquido. Desde el punto de vista fisicoquímico, las emulsiones pueden calificarse como formas farmacéuticas inestables por naturaleza ¹⁶. "El radio promedio de las gotas dispersas en una emulsión opaca (usualmente blanca) se encuentra entre las 0.25 y 0.1 μ " ¹⁷.

Por lo general, una emulsión está constituida por dos fases: aquella que está presente en forma de pequeñas gotas dispersas se conoce como *fase interna*, *discontinua* o *dispersa*, mientras que aquella que forma la matriz en la que se encuentran suspendidas las gotas se denomina *fase externa* o *continua* ¹⁶.

AGENTES EMULSIFICANTES Y BALANCE LIPOFÍLICO-HIDROFÍLICO (HLB).

La *tensión superficial* de un líquido puede explicarse definiendo aquellas fuerzas que actúan sobre sus moléculas individuales. Una molécula del líquido que se encuentra en la superficie del mismo experimenta una fuerza generada por las pocas moléculas de su misma naturaleza que la rodean que la atrae hacia el cuerpo del líquido. La fuerza de atracción tiende a arrastrar a la molécula al interior del líquido y, al hacerlo, el líquido se comporta como si tuviese una membrana invisible que lo protege de la penetración de una sustancia de naturaleza diferente a la suya.

Desde el punto de vista termodinámico, la tensión superficial puede considerarse como "la tendencia de un líquido a disminuir su superficie hasta un punto en que su energía de superficie potencial es mínima, condición necesaria para que el equilibrio sea estable". También puede definirse como "el trabajo en ergios necesario para formar un centímetro cuadrado de área superficial".

La tensión superficial es una propiedad que caracteriza a cada líquido, teniendo variaciones significativas entre cada uno de ellos. Cuando dos líquidos inmiscibles o parcialmente miscibles se ponen en contacto, se genera entre ellos una interfase como resultado de la diferencia de sus tensiones superficiales, presentándose entonces una *tensión interfacial*¹⁸.

La adición de solutos al medio acuoso puede ocasionar alteraciones en la tensión superficial del disolvente, por lo que se supone que las propiedades del área interfacial también sufren cambios importantes¹⁹. De manera general, el término *tensoactivo* se refiere a aquella sustancia o grupo de ellas que tienen la capacidad de originar variaciones en la tensión superficial del medio solubilizante (por lo general, disminuyéndola)²⁰.

Los *agentes emulsionantes* (un grupo selecto de tensoactivos) se incluyen en la formulación de una emulsión con el fin de conferirle estabilidad, al permitir la formación de una capa alrededor de las gotas dispersas que previene su fusión y evita que las dos fases constituyentes de la forma farmacéutica se separen.

Para que una sustancia pueda contar con actividad interfacial, debe reunir ciertos requerimientos estructurales que le permitan un acomodo espacial adecuado

en la región de la interfase. Las moléculas del emulsificante se conocen como *anfifílicas* ya que cuentan con una porción hidrofílica o ionizable que puede orientarse al medio acuoso, además de proveer restos hidrocarbonados o lipofílicos que pueden interactuar con el líquido de características oleosas. Dadas estas características químicas, los emulsificantes pueden adsorberse en las interfases permitiendo que cada parte de la molécula se encuentre en contacto con el líquido de polaridad semejante a la suya.

Los emulsificantes pueden dividirse en tres grupos principales:

a) *Agentes surfactantes* que se adsorben a nivel de la interfase agua-aceite en forma de capas monomoleculares y que reducen la tensión interfacial.

b) *Coloides hidrofílicos* que forman capas multimoleculares alrededor de las gotas dispersas. Entre los más empleados están la bentonita, algunas arcillas naturales y sintéticas, gomas y polímeros sintéticos. La mayoría de los coloides naturales son polisacáridos.

Algunas de las gomas empleadas como emulsificantes pueden ser alteradas por factores como el pH, la presencia de cationes o la adición de polímeros sintéticos.

c) *Partículas sólidas finamente divididas* que también se adsorben en las interfases en forma de conglomerados de partículas que rodean las gotas de la fase interna.

Los sólidos finamente divididos han demostrado una gran eficacia como emulsificantes, sobre todo en combinación con otros surfactantes y/o otras macromoléculas que incrementan la viscosidad. Ejemplos de sólidos utilizados con este fin incluyen a compuestos inorgánicos (como los hidróxidos de metales pesados), algunas arcillas y pigmentos ^{19,21}.

También puede establecerse una clasificación de emulsificantes de acuerdo a las cargas eléctricas que desarrolla la región hidrofílica. Es así como el lauril sulfato de sodio, el dodecil sulfato de sodio o el estearato de sodio se conocen como *aniónicos* ya que su grupo hidrofílico se carga negativamente. Ejemplos de emulsificantes *catiónicos* (cuya porción hidrofílica se carga positivamente) son el cetil trimetil amonio y el cloruro de benzalconio. Los emulsificantes *no iónicos* (o no ionizados) son aquellos cuya porción hidrofílica está constituida por grupos éster o éter.

Las propiedades de un sistema sufren alteraciones con la adición de diferentes concentraciones de agentes con actividad superficial. Además del descenso en la tensión superficial del líquido, otros parámetros como la presión osmótica, la detergencia y la dispersión de la luz se ven afectados. La presión osmótica del sistema aumenta al mismo tiempo que la concentración del tensoactivo, hasta llegar a una concentración máxima donde la presión osmótica se hace constante. En cuanto a la detergencia (o capacidad del sistema de disolver y remover sustancias oleosas), la adición de diferentes concentraciones de tensoactivo permite alcanzar una concentración óptima de éste en la que se incrementa la detergencia. La dispersión de la luz parece variar o volverse significativa a partir de esta misma concentración límite del tensoactivo.

Los cambios de estas propiedades y de otras más como el punto de ebullición, el punto de congelación, la solubilidad, el volumen molar parcial, la conductancia eléctrica y el cambio de color de algunos indicadores se explica por la formación de agregados moleculares del tensoactivo conocidos como *micelas*.

La concentración límite a la que se observan cambios importantes en algunas de las propiedades del sistema coincide con la llamada concentración micelar crítica (CMC). En este punto el exceso de tensoactivo adicionado al sistema no puede acomodarse más en las interfases, por encontrarse éstas saturadas, así que se forman partículas coloidales de las moléculas de tensoactivo que ponen en contacto las fases afines (por ejemplo, englobando las porciones lipofílicas del tensoactivo en el caso de tratarse de una fase continua acuosa).

La micelización se ve favorecida por la necesidad de la porción oleosa de la molécula de evitar el contacto con el medio acuoso, aunque se opone al movimiento libre de las moléculas del tensoactivo. La CMC depende, entonces, del balance entre las dos fuerzas anteriores y estará determinada por aquella fuerza que predomine.

Aunque existe una gran variedad de formas geométricas que pueden adoptar las micelas, parece un hecho evidente que las micelas esféricas se presentan en concentraciones cercanas a la CMC, mientras que el acomodo espacial tenderá a ser laminar cuanto más se exceda la CMC.

A pesar de que en muchos sistemas farmacéuticos se promueve la formación de micelas, esto sólo se aplica cuando se desea la solubilización de sustancias oleosas. En el caso de las emulsiones, la micelización es indeseable por no contribuir

a los requerimientos de estabilidad y se previene mediante el estudio y uso de concentraciones adecuadas de agentes emulsificantes ¹⁹.

La elección de un agente tensoactivo es, pues, de capital importancia en el desarrollo de una forma farmacéutica de emulsión. Como complemento a las aportaciones de estabilidad que debe hacer el compuesto a la emulsión, deben evaluarse otros factores como el costo, la toxicidad del agente y la resistencia al ataque químico o microbiológico. Los emulsificantes no provocan un descenso importante en la tensión superficial como lo haría otros surfactantes, aunque ayudan a conseguir altas viscosidades en la región interfacial. Antiguamente se empleaban emulsificantes como la gelatina, acacia o tragacanto. A pesar de la inocuidad y bajo costo de estas sustancias, las variaciones significativas entre lotes de producción redujeron su uso, por lo que actualmente se prefiere el uso de emulsificantes poliméricos sintéticos o agentes naturales como los fosfolípidos del huevo (lecitina) ²².

HLB.

Hacia 1947, William Griffin propuso una escala numérica que describía de una manera empírica el carácter hidrofílico o lipofílico de los agentes tensoactivos. Llamó a esta escala HLB (por ser las siglas en inglés de Balance Lipofílico - Hidrofílico).

El HLB de una sustancia es, según Griffin, "el porcentaje en peso del grupo hidrofílico de la molécula dividido entre 5". La escala impone arbitrariamente un valor muy bajo (de uno) a un tensoactivo completamente lipofílico y un número muy alto (veinte) a un agente hidrofílico.

El valor de HLB puede ser calculado experimentalmente o a partir de la fórmula molecular conocida del agente tensoactivo. El conocer el HLB con el que se favorece la formación de una emulsión es quizá la aplicación más importante del trabajo de Griffin ²⁹.

Gracias al conocimiento de la estructura química del compuesto de interés puede predecirse el HLB mediante la resolución de la siguiente fórmula:

$$\text{HLB} = \Sigma (\text{HLB de los grupos hidrofílicos}) - n (\text{HLB de } -\text{CH}_2) + 7$$

donde n representa el número de radicales $-\text{CH}_2$ de la molécula.

La *tabla II*, que muestra los valores de HLB de algunos tensoactivos de uso industrial, se preparó a partir de datos experimentales y aquéllos obtenidos al resolver la fórmula anterior:

TABLA II.

Valores de HLB de algunos tensoactivos (calculados y experimentales).

TENSOACTIVO.	HLB EXPERIMENTAL.	HLB CALCULADO.
Oleato de potasio.	20	20
Oleato de sodio.	18	18
Tween 80.	15	16.5
Alquilaril sulfonato.	11.7	—
Tween 81.	10	11.9
Monolaurato de sorbitán.	8.6	8.5
Etanol.	7.9	7.9
Metanol.	—	8.3
n- Butanol.	7	7
Mono palmitato de sorbitán.	6.7	6.6
Mono estearato de sorbitán.	5.9	5.7
Span 80.	4.3	5.7
Mono laurato de propilenglicol.	4.5	4.6
Tn estearato de sorbitán.	2.1	2.1
Alcohol cetílico.	1	1.3
Alcohol oleico.	1	1
Tetra estearato de sorbitán.	0.5	0.3

Fuente: Obaya, A.; Soto, C.: Cálculo de la proporción óptima de agentes emulsificantes en una mezcla mediante métodos alternativos del HLB. UNAM

La mezcla de tensoactivos con HLB conocido puede ser de utilidad para conferir estabilidad al sistema disperso, con la ventaja de que se utilizan concentraciones bajas de los tensoactivos que se mezclan²⁰.

La **tabla III** muestra los rangos de aplicabilidad de agentes tensoactivos de acuerdo al valor numérico de HLB:

TABLA III.
Aplicaciones de tensoactivos de acuerdo a su HLB.

RANGO DE HLB.	APLICACIÓN DEL TENSOACTIVO.
1.5 a 3.0	Agente antiespumante.
3.5 a 6.0	Formación de emulsiones w/o
6.5 a 7.5	Agentes humectantes.
8.0 a 14.0	Formación de emulsiones o/w.
14.0 a 19.0	Detergentes.

Fuente: Obaya, A.; Soto, C. : Cálculo de la proporción óptima de agentes emulsificantes en una mezcla mediante métodos alternativos del HLB. UNAM.

TIPOS DE EMULSIONES.

El término emulsión se reserva únicamente a sistemas dispersos compuestos por una mezcla de líquidos inmiscibles. Si los líquidos participantes son aceite y agua (o y w respectivamente, por sus siglas en inglés), entonces pueden distinguirse dos tipos principales de emulsiones:

1. "Agua en aceite" (w/o): en las que la fase dispersa es el agua y la continua el aceite.

2. "Aceite en agua" (o/w): en el caso de que las gotas de aceite se encuentren dispersas en medio acuoso.

Cada tipo de emulsión se encuentra favorecida por diferentes factores, el primero de ellos se refiere a las cantidades de cada una de las fases con las que se

prepare la emulsión. Se dice que, generalmente, aquella fase que se adicione en una mayor cantidad tenderá a ser la fase continua y la que se encuentre en menor proporción será más susceptible a estar dispersa en la primera.

Existen, además, algunas reglas empíricas que describen otros factores que pueden predecir el tipo de emulsión que va a formarse:

☑ Si el tensoactivo que se incluye en la formulación es hidrosoluble se favorece la formación de emulsiones o/w; en cambio, si el surfactante es hidrófobo se logra la preparación de emulsiones w/o.

☑ Los restos polares de los agentes emulsificantes tienen mejores propiedades para prevenir la fusión irreversible de gotas de aceite (coalescencia) que las porciones hidrocarbonadas de la molécula anfifílica. Es por ésto que las emulsiones w/o tienden a presentar inversión de fases de manera espontánea, ya que su barrera contra la coalescencia está formada por los grupos orgánicos.

☑ Las emulsiones w/o se favorecen sólo si la fase acuosa se añade a la lipídica, aún y cuando la concentración total de agua esté entre el 20 y el 30%. Si la preparación de la emulsión se hace incorporando las dos fases juntas, se forman sistemas o/w en concentraciones finales de agua por arriba del 10%.

☑ La viscosidad influye de manera importante en el tipo de emulsión a desarrollarse, ya que la fase más viscosa tiende a convertirse en la fase continua o el medio dispersante ¹⁷.

En la *tabla IV* se resumen algunos de los métodos más empleados para la diferenciación de emulsiones o/w y w/o:

TABLA IV.

Diferenciación de emulsiones w/o y o/w.

PRUEBA.	FUNDAMENTO.	INCONVENIENTES.
Dilución.	La emulsión sólo puede diluirse con la fase externa.	Sólo se aplica a emulsiones de consistencia líquida.
Colorantes.	Los colorantes hidrosolubles tiñen solamente las emulsiones o/w y los hidrófobos las w/o. Puede emplearse microscopía para corroborar los resultados.	Los emulsificantes iónicos pueden interferir con la prueba.
CoCl ₂ /papel filtro.	El papel filtro seco impregnado con CoCl ₂ vira de azul a rosa en presencia de emulsiones o/w.	La emulsión puede presentar fenómenos de inestabilidad frente a electrolitos.
Fluorescencia.	Los aceites presentan fluorescencia, por lo que las emulsiones o/w presentan puntos fluorescentes, mientras que las w/o tienen fluorescencia en todo el cuerpo de la emulsión.	No siempre puede aplicarse.
Conductividad.	Cuando existen especies iónicas en el agua, las emulsiones o/w conducen la corriente.	El método falla en emulsiones o/w no iónicas.

Fuente: Rieger M. : Emulsions. In Lachman, L. et al : The theory & practice of industrial pharmacy, ed 2. USA, Lea & Febiger, 1976, p. 190.

La clasificación de las emulsiones no se limita a los dos tipos anteriores, ya que pueden considerarse otros sistemas dispersos conocidos como "emulsiones especiales", entre las que se encuentran las siguientes:

☒ *Emulsiones múltiples.* Compuestas por una mezcla *w/o/w*, que puede prepararse a partir de la fabricación de una primera emulsión con características *w/o* que después se dispersa en una solución acuosa de un emulsificante *o/w*. Su uso se ha destinado a prolongar la acción terapéutica de algunos fármacos, así como para estudios de farmacocinética.

☒ *Microemulsiones.* Se trata de sistemas micelares con un diámetro de gota entre los 100 y 200 nm, y un volumen fraccionario de fase dispersa entre 0.2 y 0.8. Las microemulsiones representan un estado intermedio entre las soluciones verdaderas y las emulsiones ya que son tan claras como las primeras, pero termodinámicamente inestables como las últimas.

Probablemente el uso de las microemulsiones se destine en un futuro a la solubilización de fármacos en algunas formas farmacéuticas.

☒ *Nanopartículas.* Son micelas generadas por procesos de polimerización y que contienen fármacos solubilizados, globulinas o toxoides. El diámetro medio de las gotas dispersas está en el rango de los 50 nm. Forman soluciones coloidales acuosas y se han utilizado para encapsular toxoide tetánico e inmunoglobulinas G humanas para uso parenteral en animales ²¹.

PROPIEDADES DE LAS EMULSIONES:

Las propiedades más importantes de las emulsiones pueden resumirse en las siguientes:

✓ **Propiedades ópticas.**

La pronunciada dispersión de la luz es una de las características más importantes de las emulsiones. Ésto se debe a que la luz viaja a través de partículas dispersas en el medio, desviándose y dispersándose en múltiples direcciones. A este fenómeno se le conoce como el efecto Tyndall y no indica ningún cambio en la longitud de onda del rayo de luz que incide sobre la emulsión.

✓ **Propiedades cinéticas.**

Se trata de las siguientes tres características:

1. *Movimiento browniano.*- se refiere al movimiento continuo y al azar que experimentan las moléculas de un sistema emulsionado. Está determinado por el bombardeo de partículas dispersas por las moléculas del medio.

Ya que las partículas en dispersión tienen un diámetro mucho mayor que aquellas observadas en soluciones verdaderas, la energía cinética se traduce como un movimiento más lento y especial que, de hecho, puede observarse al microscopio.

2. *Difusión.*- el coeficiente de difusión se define como el número de moles de la fase dispersa que se difunden a través de un área unitaria por unidad de tiempo bajo un gradiente de concentración.

La ecuación matemática cuya solución permite el cálculo del coeficiente de difusión (D_t) es la siguiente:

$$D_f = \frac{RT}{N} \left[\frac{1}{6 \pi \eta r} \right]$$

donde R es la constante general de los gases (8.314 ergs/°K gmol), T la temperatura en grados Kelvin, N el número de Avogadro, η la viscosidad del medio en poises y r el radio de las partículas coloidales en centímetros.

En el caso de las emulsiones, la fase dispersa se difunde a una velocidad mucho menor que un soluto en una solución verdadera.

3. *Sedimentación.*- la acción de la gravedad puede provocar asentamientos en un sistema disperso que ha permanecido estable.

Según Stokes, la velocidad con la que una partícula esférica sedimentará es una función de la diferencia de densidades de las dos fases, de la viscosidad de la fase continua, de la fuerza de gravedad y del radio de la partícula:

$$v = \frac{2r^2g(\rho - \rho_m)}{9\eta}$$

r representa al radio de la partícula esférica en centímetros, g la aceleración de la gravedad (aproximadamente 9.81 m/s²), η es la viscosidad de la fase continua, mientras que ρ_m es su densidad y ρ es la densidad de la partícula dispersa¹⁸.

✓ **Propiedades eléctricas.**

1. *Doble capa eléctrica* - es una consecuencia de la capacidad de los sistemas dispersos de adsorber partículas ionizadas en las interfases.

Las gotas de la fase dispersa están rodeadas por moléculas de tensoactivos que se adsorben a su superficie, de esta manera la gota adquiere una carga superficial que puede atraer a iones de carga distinta; a partir de esta primera capa de interacción iónica (*doble capa de Helmholtz* o *capa estacionaria*), se produce otra capa conocida como *difusa* en la que está embebida una mezcla de iones de carga distinta, los cuales se distribuyen de manera homogénea en la fase continua.

La *figura 1* muestra una representación esquemática idealizada de una interfase agua-aceite y de la formación de la doble capa eléctrica.

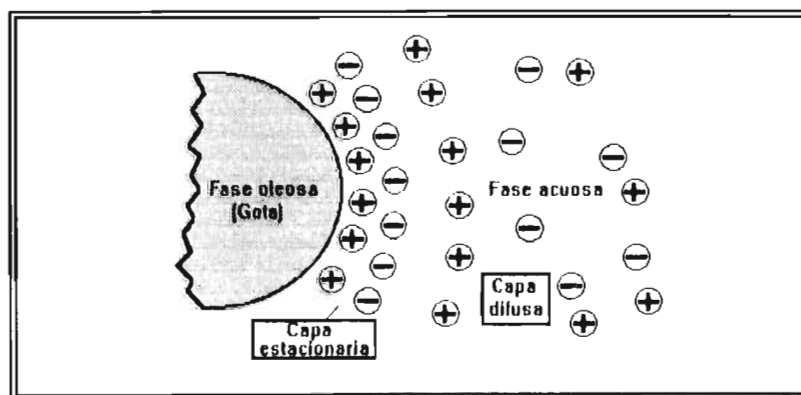


Figura 1.

Interfase agua-aceite en una emulsión o/w; formación de doble capa eléctrica.

Según este concepto, la diferencia de potencial entre la superficie y el líquido tiene lugar en dos partes: entre la superficie y la capa estacionaria; y entre esta capa

y el cuerpo del sistema. Este último se conoce como potencial electrocinético o zeta (por estar representado con la letra griega ζ) y es responsable de varias propiedades eléctricas no estáticas de las interfases sólido-líquido y de otros efectos eléctricos de las interfases.

2. *Electroforesis*.- este término se aplica a la migración de especies cargadas, bajo la influencia de un campo eléctrico. En el caso muy particular de las emulsiones, se trata del desplazamiento de la fase discontinua por la acción de un campo eléctrico generado con tal fin. Además de ser una propiedad de las emulsiones, la electroforesis es un método de separación y purificación de sustancias basado en sus características eléctricas.

La migración de grupos ionizados a través de aparatos de electroforesis es, obviamente, función del pH del sistema, ya que éste determina qué grupos se ionizarán. Existen rangos de pH especiales en las que ninguno de los grupos del sistema está cargado y, por lo tanto, no existe posibilidad de migración por cargas; a esta condición se le conoce como *punto isoelectrico*.

3. *Electroósmosis*.- consiste esencialmente en el desplazamiento de la fase continua a través de una membrana semipermeable por la acción de un campo eléctrico. Este hecho se deriva de la presencia del potencial zeta entre las partículas coloidales y las del medio.

La dirección y la velocidad del flujo del medio de dispersión están determinadas por la naturaleza de la membrana semipermeable y de la fase dispersa.

La consecuencia más importante de la electroósmosis es la generación de una diferencia de potencial (o *potencial de flujo*) como resultado del desplazamiento de la fase continua^{18, 20}.

FORMULACIÓN Y PREPARACIÓN DE EMULSIONES.

Una vez que se ha seleccionado el principio activo que se administrará en la forma farmacéutica de emulsión, deben elegirse los excipientes y aditivos que se incluirán en la formulación del producto.

Los criterios farmacotécnicos exigen que tanto las materias primas como el producto terminado estén avalados por estudios previos de toxicidad (en animales) que demuestren que su uso es seguro y que cumplen con las finalidades por las que fueron seleccionados. Además, es requisito indispensable que se demuestre que todos los componentes de la emulsión son compatibles entre sí, con el fin de evitar la formación de subproductos resultantes de las reacciones entre los integrantes de la formulación o con el material de empaque, o derivados de los procesos de degradación de algunos componentes.

La estabilidad de los componentes es otro factor crítico en su elección. Debe comprobarse que el producto es física y químicamente estable, contando con una carga microbiana aceptable en el caso de emulsiones orales y con esterilidad y prueba de pirógenos negativa en el caso de parenterales.

El precio de las materias primas también obliga al fabricante a buscar mejores opciones que abatan costos, teniendo siempre en mente que las decisiones en

cuanto a la formulación no deben alterar las condiciones de biodisponibilidad del producto.

La formulación típica de una emulsión puede resumirse en los siguientes componentes:

❖ *Fase acuosa*: que puede contener a los principios activos y/o los excipientes (de acuerdo a aquéllos que quieran adicionarse y a su solubilidad en medio acuoso).

❖ *Fase lipídica*: al igual que la acuosa, puede contener a los fármacos y/o aditivos, de acuerdo a la solubilidad que presenten frente a una fase oleosa.

Si los lípidos se consideran la porción terapéuticamente activa de la formulación no pueden hacerse mezclas de gran variedad de ellos, ya que son solamente algunos los que rendirán los ácidos grasos que se desean administrar. En caso contrario, las mezclas de lípidos son herramientas que pueden emplearse para dar la viscosidad deseada al producto, para manejar solubilidades relativas o con el fin de predecir la farmacocinética de la emulsión.

❖ *Principios activos*: que son los elementos con actividad farmacológica y que pueden ser caracterizados por sus propiedades físicas, químicas, biológicas y terapéuticas.

❖ *Agentes emulsificantes*: elegidos de acuerdo al HLB que promueva la estabilidad de la emulsión y al tipo de emulsión cuya formación quiera favorecerse.

Ejemplos de agentes emulsificantes son la lecitina, los ésteres de sorbitán, ésteres de glicerilo, los tartratos, alquil sulfatos y ésteres de la sucrosa.

❖ *Sistemas reguladores (buffer)*: que impiden cambios significativos en el pH de la emulsión, de manera que no se afecta la estabilidad física o clínica de la forma farmacéutica.

Entre los sistemas buffer más empleados en la formulación de emulsiones están los sistemas de fosfatos y el de acetatos.

❖ *Antioxidantes*: se añaden a las formulaciones farmacéuticas como sistemas redox que tienen potenciales redox mayores que los fármacos o los aditivos que deban protegerse; esto debido a que tienden a evitar la actividad de los radicales libres.

Algunos ejemplos de antioxidantes que protegen compuestos de la fase oleosa son el metabisulfito de sodio, ácido ascórbico y tioglicerol. Entre los antioxidantes para las sustancias solubles en la fase oleosa están la lecitina, el palmitato de ascorbilo y el hidroxitolueno butilado (BHT).

❖ *Agentes modificadores de la viscosidad*: ya que los usos farmacéuticos de las emulsiones son muy variados, la consistencia de cada uno de los preparados debe estar de acuerdo con la vía de administración. Este hecho justifica el uso de modificadores de la viscosidad en algunos preparados en forma de emulsión.

❖ *Conservadores*: encargados de minimizar el riesgo de contaminación microbiana del producto.

Las emulsiones son susceptibles a contaminarse por bacterias y levaduras. Lo anterior no solamente afecta la estabilidad microbiológica del producto, sino que también puede llevar a la ruptura de la emulsión.

Entre los agentes que se han utilizado como conservadores están el cloruro de benzalconio, ácido benzoico, parabenos y bromuro de cetiltrimetilamonio.

❖ *Modificadores de la tonicidad:* se adicionan preferentemente en los productos parenterales que deban administrarse por circulación periférica, con el fin de evitar irritación vascular secundaria a la administración del producto ^{17,22}.

PROCEDIMIENTOS Y EQUIPOS EMPLEADOS EN LA PREPARACIÓN DE EMULSIONES.

La técnica general de preparación de emulsiones consiste en la aplicación de un esfuerzo mecánico que permita la mezcla de las dos fases, de manera que una de ellas se reduzca a pequeñas gotas que se dispersen en el otro líquido participante. El éxito de estas acciones depende del grado de agitación de la mezcla, la velocidad con la que se inyectan los líquidos, la tensión interfacial entre los líquidos, y la viscosidad y densidad del líquido que se incorpora al otro.

Aunque existen diferentes equipos con pequeñas variantes entre ellos, pueden distinguirse 4 categorías principales de aparatos destinados a la preparación de emulsiones a escala industrial:

◆ *Agitadores mecánicos.*

La emulsión se prepara por agitación de los líquidos participantes, ya sea únicamente con agitadores montados en ejes o mediante un sistema de turbinas (en el caso de que la viscosidad de la mezcla sea muy alta o de que se requiera agitación vigorosa). El tipo de agitación que se emplee depende de las características que se quieran lograr en el producto, siendo común el uso de sistemas de agitación rotatorio, planetario o con espas.

Los controles que deben realizarse en estos equipos son la velocidad de agitación y el flujo de los líquidos hacia la cámara de agitación. Las desventajas de la técnica consisten en que no se puede asegurar una agitación extremadamente vigorosa de sistemas de viscosidad alta, no pueden lograrse tamaños de partícula muy finos y no puede evitarse la formación de espuma a altas velocidades de agitación.

◆ *Homogeneizadores.*

La entrada de los líquidos se realiza a presión (aproximadamente entre 500 y 5000 psi; 1 psi = 6849.315 Pa) a través de un pequeño orificio. La presión de los líquidos genera la compresión del resorte existente en la cámara de mezclado, así se logran la turbulencia y el esfuerzo cortante que permiten la emulsificación de los líquidos al provocarse la dispersión de pequeñas gotas de uno de ellos. Al final del proceso, debe realizarse el enfriamiento de la emulsión.

Los homogeneizadores pueden construirse con más de una cámara de emulsificación, de manera que la emulsión pueda pasar a través de ellas más de una vez. Se trata de un equipo muy útil cuando se desea la dispersión de partículas con un tamaño aproximado de 1 nm.

◆ *Ultrasonicadores.*

Los líquidos también se inyectan a presión en este tipo de equipos, aunque se trata de presiones más moderadas, en el rango de 150 a 350 psi. El choque del líquido que entra con una cuchilla en la cámara de emulsificación provoca que ésta comience a vibrar y produzca una onda ultrasónica. En el momento que se ha

alcanzado estabilidad en el aparato, éste es capaz de producir presiones de hasta 60 tons psi que generan la emulsificación de los dos líquidos.

El uso de los ultrasonificadores permite la fabricación de emulsiones fluidas de viscosidad moderada y con un pequeño tamaño de partícula.

◆ *Molinos coloidales.*

A pesar de que encuentran mayor utilidad en la preparación de suspensiones, los molinos coloidales pueden emplearse en la fabricación de emulsiones relativamente viscosas.

Los molinos coloidales fundamentan su acción en la aplicación de un esfuerzo cortante generado en el equipo. Se trata, sin embargo, del equipo con mayores requerimientos de energía para su operación y con la menor tasa de producción¹⁷.

USOS FARMACÉUTICOS DE LAS EMULSIONES.

El uso de emulsiones en farmacia está justificado por el gran número de ventajas que ofrece esta forma farmacéutica sobre otras. En primer término, las emulsiones pueden ser una alternativa viable en la administración de fármacos por vía oral que presentados en otras formas farmacéuticas no son del agrado de los pacientes (ya sea por su sabor o textura).

Adicionalmente, la farmacocinética de algunos principios activos exige que la forma elegida sea la de emulsión, ya que se ha comprobado que la biodisponibilidad

de éstos en el tracto gastrointestinal es aún mayor cuando la forma oral es una emulsión. La absorción de macromoléculas como la heparina, algunas vitaminas e insulina se ha logrado con el uso de sistemas emulsionados.

Las emulsiones múltiples (del tipo w/o/w) se han desarrollado para conferir al medicamento acción controlada, ya sea mediante la administración por vía oral o de depósito intramuscular. La biodisponibilidad del fármaco a partir de la fase acuosa central puede controlarse por el pH o la naturaleza de la fase oleosa.

En la administración de lípidos intravenosos la única forma farmacéutica que puede ser utilizada es la emulsión, ya que así se asegura que los principios activos se absorberán y metabolizarán en el organismo.

Otras aplicaciones para las que pueden ser destinadas las emulsiones son como marcadores radioopacos en el diagnóstico por rayos X, productos para aplicación tópica, productos cosméticos o como espumas en aerosol (en las que el propelente que forma la fase dispersa se vaporiza al momento de la descarga del envase, lo cual lleva a la formación de espuma)^{17, 21, 22}.

CAPÍTULO III.

ESTABILIDAD FÍSICA DE EMULSIONES.

TEORÍA DE EMULSIFICACIÓN.

La imposibilidad de formular una sola teoría que explique el proceso general de formación de emulsiones se debe a la gran variedad de agentes emulsificantes disponibles en el mercado y a las diferentes opciones de equipos para preparación industrial de emulsiones. Sin embargo, la teoría ideal será aquella capaz de definir los tipos de emulsiones formadas y la estabilidad de las mismas.

El fenómeno de formación de emulsiones se entiende desde otra perspectiva al tratar de analizar los eventos que ocurren desde que se ponen en contacto dos líquidos inmiscibles.

La mezcla de los líquidos inmiscibles se vuelve casi imposible porque la fuerza de *cohesión* entre las moléculas de la misma especie excede por mucho a la fuerza de *adhesión* existente entre las moléculas de agua y aceite. La consecuencia más importante de la fuerza de cohesión es la *tensión interfacial* que se genera entre los líquidos.

La tensión interfacial entre dos líquidos puede definirse como el trabajo requerido para la formación de 1 cm^2 de nueva interfase. Si en el momento de la emulsificación uno de los líquidos se reduce a la forma de pequeñas gotas para formar la fase dispersa, habrá un aumento considerable de superficie que se

encuentra en contacto con el otro. El trabajo necesario para que la dispersión y el aumento de área se lleven a cabo es la *energía libre interfacial*.

Una energía libre interfacial con valores altos provoca una reducción del área interfacial, ocasionando primero que la forma de las partículas dispersas se vuelva esférica ya que de esta manera se asegura que un volumen dado exponga al medio la mínima superficie posible. Acto seguido, las partículas tienden a unirse y formar aglomerados de mayor tamaño que reduzcan el área expuesta (coalescencia). Es así como se explica termodinámicamente la inestabilidad de las emulsiones.

Los agentes emulsificantes previenen la coalescencia del sistema mediante su adsorción en las interfases de los líquidos, lo cual origina un descenso en la tensión interfacial y la formación de una barrera mecánica en la superficie de las gotas de la fase dispersa.

De una manera general, los emulsificantes actúan a tres niveles:

❖ *Estabilización termodinámica (reducción de la tensión interfacial)*: la capacidad de la molécula anfifílica de adsorberse en la interfase agua-aceite le permite hacer descender la tensión interfacial entre los líquidos además de ocasionar una reducción en la energía libre interfacial.

❖ *Formación de una barrera mecánica contra la coalescencia (mediante una capa monomolecular rígida)*: la orientación del emulsificante en la interfase de los líquidos le permite, en concentraciones adecuadas, formar monocapas rígidas

alrededor de las gotas de la fase dispersa debidas al perfecto empaquetamiento de las moléculas del emulsificante.

Las capas monomoleculares del emulsificante evitan la interacción entre las partículas de la fase dispersa y, por consiguiente, previenen la coalescencia.

❖ *Repulsión electrostática (formación de una doble capa eléctrica):* las moléculas del emulsificante adsorbidas en la interfase son capaces de originar una carga superficial en las gotas de la fase dispersa debido a la ionización de la porción hidrofílica de la sustancia anfifílica (siendo esta consideración válida para emulsiones o/w).

Las cargas superficiales generan una fuerza de repulsión entre las partículas de la fase dispersa, lo cual evita la coalescencia. Además, las partículas cargadas son capaces de establecer una doble capa eléctrica que representa una barrera electrostática encargada de estabilizar a la emulsión (ver *figura 1* en el capítulo anterior)^{21, 23}.

FENÓMENOS DE INESTABILIDAD FÍSICA.

Una emulsión es un sistema fisicoquímico que puede alterarse por diferentes factores. Existen diversas condiciones para generar inestabilidad, aunque se sabe que los factores fisicoquímicos (pH y concentración excesiva de sales) juegan un papel primordial en estos eventos. Se ha descrito que el cambio en los parámetros fisicoquímicos indudablemente llevará a un aumento en el tamaño de partícula de la emulsión lo cual no solamente alterará la eficacia del producto, sino la estabilidad física del mismo²⁴.

La **figura II** muestra esquemáticamente aquellos fenómenos que representan una alteración en la estabilidad física de emulsiones:

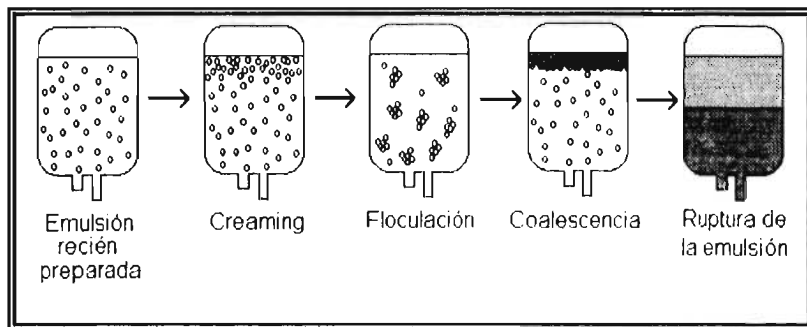


Figura II.
Fenómenos de inestabilidad física de emulsiones.

De acuerdo a la figura anterior, pueden diferenciarse algunos "síntomas" de inestabilidad física de emulsiones:

• "Creaming" (formación de crema).

El fenómeno recibe este nombre por semejarse a la separación de crema a partir de leche no homogeneizada. Se trata en realidad de la separación de un sistema en dos emulsiones independientes, en la que la fase dispersa se distribuye de forma desigual en las dos porciones. La emulsión que tiene mayor concentración de fase dispersa es la "crema" y se presenta como una capa opaca blanquecina que generalmente se encuentra en la porción superior del sistema.

El proceso es totalmente reversible ante agitación suave, ya que solamente se forman agregados de la fase dispersa, sin que exista una fusión real de los glóbulos que constituyen la fase discontinua. Es necesario aclarar que si en el sistema emulsionado persiste la tendencia a desarrollar creaming, se considera pertinente

desechar el producto por tratarse de un fenómeno que puede preceder a la ruptura total de la emulsión.

El creaming puede explicarse analizando la diferencia de densidades entre la fase continua y la dispersa. La velocidad de sedimentación tendrá un valor negativo en un sistema donde la fase dispersa tiene una densidad mucho menor que la fase continua. Esto se traducirá en la acumulación de agregados de la fase dispersa en la parte superior de la emulsión.

El caso contrario, es decir, si la fase continua es mucho menos densa que la dispersa, originará una velocidad de sedimentación positiva que generará el creaming en la parte inferior de la emulsión.

La ecuación de Stokes predice que los factores determinantes en la aparición de creaming en una emulsión son el tamaño de partícula (mientras mayor sea el tamaño de partícula habrá mayor tendencia a desarrollar creaming), la viscosidad de la fase continua (que es inversamente proporcional a la generación de creaming) y la diferencia de densidades entre las dos fases. Resulta evidente que mientras más cercanos sean los valores de densidad de las fases de la emulsión menor será la posibilidad de que se presente creaming.

☛ *Floculación.*

Es un proceso que puede ocurrir antes o después del desarrollo de creaming y consiste en la agregación reversible de las gotas de la fase dispersa en forma de racimos tridimensionales. El movimiento browniano de las moléculas de la fase discontinua provoca que disminuyan las distancias entre partículas, esto favorece la aparición de fuerzas atractivas de origen electrostático (conocidas como fuerzas de

London y Van der Waals) que no pueden, sin embargo, contrarrestar del todo la barrera electrostática y mecánica representada por el emulsificante en la interfase por lo que no hay fusión de las gotas.

El fenómeno difiere de la coalescencia por el hecho de que en un sistema floculado la barrera interfacial dada por el emulsificante y las gotas de la fase dispersa permanecen intactas. La reversibilidad de la floculación se puede favorecer mediante agitación suave y depende del grado de interacción que se haya dado entre las partículas.

Las altas concentraciones de electrolitos (sobre todo de especies catiónicas) parecen favorecer la floculación, aunque las proporciones adecuadas de estas especies promueven la estabilidad del sistema.

➤ *Coalescencia.*

Se define como aquel fenómeno irreversible, aún ante agitación vigorosa de la emulsión, en el que las gotas de la fase dispersa se fusionan hasta formar glóbulos de mucho mayor tamaño que ya no pueden redispersarse.

La coalescencia es un signo indudable de que la emulsión va a separarse en sus dos fases constituyentes. El proceso se desarrolla como resultado de la ruptura o disminución de la barrera interfacial del emulsificante.

Al parecer, la coalescencia se presenta con más facilidad en sistemas que ya han desarrollado floculación, debido a que existen agregados de un tamaño considerable que, al ponerse en contacto, experimentan una fuerza de cohesión mayor que aquella que desarrollarían las pequeñas gotas.

La concentración a la cual el emulsificante parece ser insuficiente para la preparación de una emulsión estable se conoce como el *punto crítico*. En emulsiones o/w las concentraciones de la fase dispersa por arriba del 74% del volumen total de la emulsión predisponen al sistema hacia la coalescencia.

Ruptura.

La ruptura de la emulsión se presenta cuando existe una separación total de la fase oleosa y la acuosa. Es un fenómeno irreversible resultante de la acción conjunta de los procesos de floculación y coalescencia.

Inversión.

El término se refiere al cambio repentino en el tipo de emulsión, de o/w a w/o o viceversa. Puede ser propiciada por la alteración de todos aquellos factores que inducen la formación un tipo especial de emulsión: la temperatura, las proporciones relativas de las dos fases, la concentración empleada de emulsificante, el tipo de agente emulsificante utilizado y la solubilidad de éste en cada una de las fases.

Los electrolitos parecen jugar un papel importante en el fenómeno de inversión, ya que a una concentración específica de ellos se presenta el evento. Bhatnagar propone que la capacidad de los electrolitos para producir inversión se presenta en el siguiente orden decreciente: $Al^{+3} > Cr^{+3} > Ni^{+2} > Pb^{+2} > Ba^{+2} > Sr^{+2}$ (el Ca^{+2} , Fe^{+2} y Mg^{+2} tienen la misma efectividad que el estroncio)^{16, 17, 21, 22}.

EFEECTO DE ELECTROLITOS EN LA ESTABILIDAD FÍSICA DE EMULSIONES.

La estabilidad de una emulsión para uso farmacéutico puede garantizarse siempre y cuando el producto no tenga rasgos de creaming o coalescencia de la fase

interna y mientras se conserve el aspecto original, así como sus propiedades físicas y organolépticas ²¹.

Ya se ha mencionado que los fenómenos de inestabilidad física se deben a alteraciones substanciales en los mecanismos de acción del agente emulsificante. Es importante mencionar que el pH del sistema siempre se considerará una propiedad crítica del mismo porque de sus cambios depende en gran medida el grado de ionización de la porción hidrofílica del agente emulsificante y, por lo tanto, su efectividad como tensoactivo.

En cuanto a otras propiedades del sistema que influyen de manera determinante en su estabilidad física puede mencionarse el tamaño de partícula de la fase dispersa, ya que mientras menor sea el diámetro de los glóbulos dispersos mayor será la tendencia de la emulsión a la estabilidad física. Las condiciones termodinámicas como la energía libre superficial (cuya contribución ya ha sido explicada en este mismo capítulo) también son de vital importancia para descubrir los orígenes de los procesos desestabilizantes.

Papel de los electrolitos sobre los criterios de estabilidad de emulsiones.

A pesar de la gran cantidad de parámetros que pueden generar inestabilidad en los sistemas emulsionados, uno de los factores que parece tener más importancia en cuanto a su relación con la estabilidad física de las emulsiones es la concentración de electrolitos en el sistema.

La carga superficial de la fase dispersa en un sistema emulsionado puede desarrollarse a partir de la adsorción o desorción de protones, lo que determina si la

superficie de la gota quedará cargada positiva o negativamente. Una propiedad relevante del sistema se conoce como el *punto de carga cero*, el cual representa el rango de pH en el cual la carga superficial se nulifica.

Otras especies iónicas pueden ocasionar el mismo efecto que los protones e hidroxilos debido a su adsorción en la interfase, el fenómeno se conoce como *adsorción específica* porque los iones se convierten en una parte integrante de la interfase que traerá como consecuencia un cambio en las interacciones entre partículas de la fase dispersa. En el caso muy particular de las emulsiones, las especies ionizadas que determinan la carga superficial de las gotas de la fase dispersa son las moléculas de emulsificante adsorbidas en la interfase líquido-líquido.

A partir del desarrollo de carga superficial en una emulsión se presentan diferentes tipos de fuerzas entre las partículas de la fase discontinua:

a) *Fuerzas de repulsión electrostática*, que se originan por el traslape de la doble capa eléctrica entre superficies vecinas. Su rango puede exceder a los 100 nm y dependen en gran medida de la concentración y valencia de los electrolitos en el sistema.

b) *Fuerzas atractivas de Van der Waals*, dadas por la fluctuación electrónica entre las moléculas superficiales. Su rango de acción es similar al de las fuerzas de repulsión, siendo también dependientes de la presencia de electrolitos en la emulsión.

c) *Fuerzas repulsivas de hidratación*, cuya contribución sólo es notoria en concentraciones altas de electrolitos. Se originan a partir de la presencia de agua en las interfases, teniendo un rango de acción de aproximadamente 1 nm.

d) *Fuerzas repulsivas de Born*, ocasionadas por los efectos repulsivos del traslape de orbitales moleculares. Tienen un rango de acción pequeño, comparable a las dimensiones atómicas.

e) *Fuerzas de adhesión*, que se presentan entre superficies en contacto. Dependen de las condiciones de pH, presencia de cationes y de la orientación cristalográfica de las superficies.

f) *Fuerzas de repulsión estéricas*, que se originan por el acomodo espacial de las moléculas superficiales. Su rango efectivo de acción está determinado por la naturaleza de las moléculas adsorbidas ²³.

El efecto de electrolitos sobre la estabilidad física de emulsiones ha tratado de ser explicado por la teoría *DLVO* (término que representa las siglas de los investigadores involucrados en el desarrollo de esta teoría: Derjaguin, Landau, Verwey y Overbeek). La teoría es fácilmente aplicable a emulsiones o/w, aunque deben tenerse ciertas reservas para extrapolar sus criterios a los sistemas w/o.

La principal aplicación de la teoría DLVO consiste en la definición de la relación existente entre la estabilidad física de la emulsión o/w y la concentración de electrolitos (en especial las especies catiónicas) en la fase continua. Básicamente, el fundamento principal de la teoría DLVO es que la doble capa eléctrica de la emulsión

es el factor estabilizante de la misma en concentraciones relativamente bajas de electrolitos; si la emulsión permanece estable por arriba de aquellas concentraciones de electrolitos consideradas como críticas, la causa estabilizante es diferente a la repulsión formada por la doble capa eléctrica.

En condiciones normales, la fuerza repulsiva de la doble capa eléctrica mantiene separadas a las partículas, aunque está en competencia con fuerzas de atracción como la de Van der Waals. En el momento de la adición de concentraciones altas de electrolitos o de alteraciones de pH en el sistema, la carga superficial de las partículas de la fase dispersa sufre modificaciones que permiten que las gotas dispersas se acerquen y, por lo tanto, se incrementan las fuerzas de atracción entre ellas mientras que la repulsión eléctrica pierde terreno. Por lo tanto, las concentraciones elevadas de electrolitos permiten la fusión de las gotas dispersas lo cual puede ocasionar la ruptura total de la emulsión.

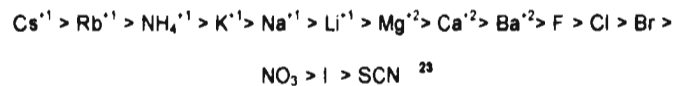
Contra lo que pudiera pensarse, la adición de electrolitos no sólo tiene efectos negativos sobre la estabilidad física de una emulsión. Al contrario, se sabe que en emulsiones con bajas concentraciones de electrolitos, éstos ayudan a estabilizar el sistema aumentando los valores de la carga superficial. Asimismo, parece ser que las concentraciones excesivas de electrolitos son capaces de invertir el valor de la carga superficial y generar estabilidad de la fase dispersa.

En términos generales, se dice que una emulsión o/w puede ser estabilizada por la acción de las fuerzas repulsivas derivadas de la presencia de la doble capa eléctrica en concentraciones de iones monovalentes menores a 0.1 M, de iones divalentes menores a 0.01 M o de iones trivalentes menores a 0.001 M ²⁶.

Estudios recientes encaminados a analizar el postulado de la teoría DLVO han demostrado que las dos fuerzas mencionadas (doble capa eléctrica y de Van der Waals) no son las únicas existentes en el sistema, requiriéndose que para el cálculo de la energía total del sistema se tomen en cuenta las fuerzas de repulsión de hidratación y de Born.

Los electrolitos están involucrados en los fenómenos de inestabilidad física de emulsiones; sobre todo, se han identificado como los agentes causales de inversión del tipo de emulsión.

Además, la coagulación de un sistema coloidal parece tener gran relación con la valencia de los electrolitos agregados, es así como se ha planteado la serie *Hofmeister* que define la efectividad de los electrolitos según su capacidad de provocar coagulación:



MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE ESTABILIDAD.

Los procedimientos encaminados a predecir la vida de anaquel con la que contará un producto terminado en la forma farmacéutica de emulsión incluyen todas aquellas técnicas que la sometan a condiciones extremas, simulando las situaciones en las que podría llegar a encontrarse la emulsión durante su vida útil. Los métodos más empleados en la evaluación de estabilidad de emulsiones consisten en la aceleración de añejamiento por variaciones en la temperatura, centrifugación o ultracentrifugación (como prueba predictiva de fenómenos de inestabilidad) y

agitación excesiva para imitar los posibles efectos del movimiento browniano en la estabilidad de la emulsión.

Los parámetros químicos exigen una monitorización constante de las incompatibilidades entre los miembros de la formulación, la búsqueda de subproductos resultantes de reacciones entre los componentes o sus reacciones de degradación, la concentración de los principios activos en la emulsión y la homogeneidad de contenido de los mismos.

En cuanto a los parámetros físicos que pueden predecir si la emulsión será estable en función del tiempo, se deben medir continuamente si existe o no separación de las fases (y la concentración de los fármacos en cada una de ellas, en el caso de que se genere ruptura de la emulsión), cambios en la viscosidad del sistema (que son la evidencia de interacciones indeseables entre las partículas), cambios en las propiedades electroforéticas y alteraciones en el tamaño de partícula.

La tendencia a la coalescencia o ruptura de la emulsión en el producto puede analizarse mediante técnicas sencillas como la observación del aspecto de la emulsión, ya sea por análisis de las propiedades macroscópicas o microscópicas (este último, con el uso de microfotografías). Entretanto, la evaluación de la posible inversión del tipo de emulsión puede realizarse mediante la medición de la conductividad del producto ante diversas situaciones.

Petrowski ha descrito un método en el que el uso de microondas puede ser de utilidad para evaluar la estabilidad física del producto. Después de que las muestras se tratan con microondas, la temperatura de la parte superior de la emulsión tiende a ser mayor que la de la porción inferior. La comparación del valor del gradiente de

temperaturas entre estas dos secciones indica que mientras menor sea el diferencial de temperaturas, mayor será la estabilidad del sistema.

Un programa de análisis constante de estabilidad física de emulsiones siempre debe estar a la búsqueda de los siguientes parámetros: cambios en la conductividad eléctrica, cambios en la dispersión de la luz, cambios en la viscosidad, cambios en el tamaño de partícula y cambios en la composición química^{22, 23}.

ESTABILIDAD FÍSICA DE MEZCLAS DE NPT.

Al tratarse de sistemas emulsionados, las mezclas de NPT son susceptibles a desarrollar fenómenos de inestabilidad física con relativa facilidad. Es un deber del servicio hospitalario que prepara este producto garantizar en todo momento la estabilidad física del preparado, a fin de evitar reacciones iatrogénicas asociadas a la administración del preparado farmacéutico.

De una manera ideal, la apariencia de una mezcla de NPT resultaría el mejor indicador de estabilidad física, creándose la necesidad de un análisis visual de la emulsión en busca de fenómenos indeseables. Además del aspecto macroscópico de la mezcla, se ha concluido que otros parámetros que pueden ayudar a predecir la estabilidad del sistema son el pH, la osmolalidad, el tamaño de partícula y su distribución, el potencial zeta, la viscosidad y la apariencia al microscopio.

⇒ Factores que afectan la estabilidad física de mezclas de NPT.

1. *Composición:* en este rubro, el factor determinante de estabilidad física es la capacidad amortiguante de la solución de aminoácidos empleada para preparar la

mezcla de NPT, ya que los cambios en el pH pueden llevar a la ruptura de la emulsión. Los estudios de estabilidad realizados para mezclas de NPT deben reportarse indicando qué solución de aminoácidos se ha empleado.

Las soluciones de dextrosa tienen un carácter ácido (con valores de pH de alrededor de 3.5), por lo que su concentración final en las mezclas de NPT guarda gran relación con la posibilidad de que se desarrollen fenómenos de inestabilidad del producto.

En cuanto a los lípidos, el tamaño de la cadena de los triacilglicérolos influye en la estabilidad física de las mezclas de NPT. Es así como una mezcla de triacilglicérolos de cadenas largas y medias provee de mayor estabilidad a la emulsión que los productos que únicamente contienen triacilglicérolos de cadenas largas. Lo anterior puede justificarse comparando el tamaño de partícula de ambas fuentes lipídicas ^{1,26}.

2. Orden de mezclado: la estabilidad física de las mezclas de NPT depende en gran medida de los procesos involucrados con su preparación y almacenaje. En el caso muy particular del orden de mezclado, éste puede determinar la integridad de la emulsión por los valores de pH predominantes con la adición de cada uno de los componentes.

Como medidas generales, se sabe que en ningún momento la emulsión lipídica debe ponerse en contacto con componentes que puedan afectar el pH de manera importante, sin que antes se haya adicionado la fuente de aminoácidos que es el sistema regulador. Los electrolitos deben adicionarse por orden de la valencia

de los cationes (es decir, primero los monovalentes, después los divalentes y al final los trivalentes) para minimizar el riesgo de provocar cambios abruptos en las propiedades fisicoquímicas del sistema. Asimismo, las sales de fosfato y calcio no deben adicionarse de manera consecutiva, para evitar la precipitación de fosfato de calcio.

Se recomienda que cada vez que se añada un nuevo componente a la bolsa que contendrá la mezcla de NPT exista una buena agitación que impida que los elementos constituyentes se acumulen en alguna zona del sistema, evitándose así la posibilidad de reacciones químicas entre componentes de la formulación.

A pesar de que pueden existir diferentes opciones para realizar la mezcla de componentes, la **tabla V** muestra el orden de mezclado que sugieren algunos autores.

TABLA V.

Orden de mezclado recomendado para preparar NPT.

Ingredientes base.
Dextrosa
Solución de aminoácidos.
Emulsión lipídica
Agua estéril inyectable.
<i>Otro orden de mezclado alternativo puede ser la emulsión lipídica, los aminoácidos, dextrosa y agua, o los ingredientes base se pueden mezclar simultáneamente. La dextrosa nunca debe añadirse directamente a la emulsión de lípidos.</i>
Electrolitos.
Cloruro de sodio.
Acetato de sodio.
Cloruro de potasio.
Acetato de potasio.
Fosfato de sodio. *
Fosfato de potasio. *
Sulfato de magnesio.
Gluconato de calcio
<i>* La secuencia recomendada para la adición de electrolitos es iones monovalentes, divalentes y trivalentes. Las sales de fosfato siempre deben añadirse antes que las de calcio.</i>
Vitaminas y oligoelementos.
Soluciones múltiples de oligoelementos.
Soluciones individuales de oligoelementos.
Multivitamínicos.
Vitaminas individuales.
Aditivos no nutricionales.
No establecido.

Fuente: Clintec Nutrition Company: Total nutrient admixtures: clinical and practical guidelines. USA, 1992, p. 56.

3. Concentraciones de electrolitos: la adición de electrolitos a sistemas emulsionados siempre trae consigo el riesgo de generar fenómenos de inestabilidad física. El efecto negativo sobre la estabilidad de la emulsión no solamente depende de la concentración de las especies cargadas que se incluyen, sino de la valencia de

éstas. El sistema se vuelve más susceptible a la separación total (o ruptura) por una disminución importante de la carga superficial de las gotas que conforman la fase interna.

4. Material del envase: son varios elementos los que deben tenerse en mente para seleccionar el material de envase de las mezclas de NPT. Quizá los más importantes sean los siguientes:

- ✓ El polímero debe ser químicamente inerte, con el fin de evitar reacciones indeseables entre el envase primario y los componentes de la mezcla.

- ✓ El material debe ser capaz de proteger a los componentes fotosensibles.

- ✓ Las bolsas destinadas a contener a las mezclas de NPT deben contar con una capacidad aproximada de 3 litros. Es un requisito indispensable que sean estériles y herméticas, para evitar el riesgo de contaminación bacteriana del producto.

5. Condiciones de almacenamiento: de preferencia las mezclas de NPT deben ser refrigeradas (mas no congeladas) antes de su administración y por un periodo de tiempo corto que, de preferencia, no exceda una semana. Si se trata de programas de NPT a domicilio, la recomendación es que se almacenen las mezclas de dextrosa y aminoácidos en las bolsas de 3 litros, mientras que la emulsión lipídica puede administrarse por separado.

La estabilidad física del producto depende en gran medida de las condiciones de temperatura imperantes en el ambiente donde se maneja. Se recomienda que la

infusión de mezclas de NPT a temperatura ambiente se haga en un lapso menor a 24 horas después de un periodo de refrigeración.

6. *pH*: se trata, quizá, del factor del que depende la estabilidad física de mezclas de NPT. Los valores de pH de una mezcla de alimentación parenteral deben encontrarse en límites que ocasionen la mínima irritación posible a las paredes vasculares por donde se tiene el acceso al organismo. Asimismo, el pH final de la mezcla de NPT debe favorecer la estabilidad de la emulsión y no debe encontrarse en valores críticos que favorezcan la precipitación de productos insolubles como es el caso del fosfato de calcio.

7. *Adición de componentes no nutricionales*: el ejemplo típico de desestabilización de mezclas de NPT por la acción de elementos no nutricionales es la heparina. Esta sustancia, que se emplea como anticoagulante, es capaz de provocar floculación del sistema en concentraciones superiores a las 2300 U.I. por litro. El fenómeno se asocia con la concentración de calcio en las mezclas de NPT y depende de la capacidad de los iones polivalentes de disminuir la carga superficial de la fase dispersa.

8. *Tiempo de infusión*: por último, se recomienda que el periodo que transcurra entre la preparación de las mezclas de NPT y su infusión sea lo más corto posible. Esto se justifica por el efecto desestabilizante de la temperatura sobre el tamaño de partícula de la emulsión.

↳ Formación y precipitación de fosfato de calcio.

Entre las pruebas más importantes que se realizan a los productos parenterales para asegurar su calidad, seguridad y eficacia está la búsqueda de material particulado. Ningún producto que se administre por la vía parenteral puede contener sustancias insolubles que, a la larga, ocasionarán fenómenos inflamatorios u oclusivos en el organismo.

Por lo tanto, un sistema emulsionado en el que no se tienen evidencias de separación de fases no es totalmente estable hasta que se demuestre la inexistencia de material particulado en él.

Las propiedades fisicoquímicas de las mezclas de NPT pueden sufrir alteraciones importantes con la inclusión de electrolitos en su formulación. Las condiciones de pH de un sistema emulsionado con cargas importantes de electrolitos favorecen la aparición de productos insolubles, resultantes de la interacción química de algunos componentes de la formulación. El riesgo potencial de la formación de un precipitado en una forma farmacéutica parenteral, como lo es una mezcla de NPT, no estriba en la posibilidad de que el precipitado se acumule en la luz del catéter y lo obstruya, sino que este subproducto puede introducirse al organismo del paciente a través del torrente sanguíneo y traer consigo fenómenos indeseables que van desde un proceso inflamatorio hasta la muerte del paciente por fallas orgánicas más complejas ⁴

HIPÓTESIS.

1. El efecto conjunto de altas concentraciones de electrolitos (calcio, fosfato y magnesio) y de las propiedades fisicoquímicas del sistema favorece la precipitación de cristales de fosfato de calcio en mezclas de NPT estándar.

2. Existen variaciones significativas en el pH y osmolaridad de las mezclas de NPT estándar con la adición de diferentes concentraciones de electrolitos.

3. No existen diferencias significativas en las propiedades fisicoquímicas de mezclas de NPT estándar al momento de su preparación.

4. No hay diferencias significativas en las propiedades fisicoquímicas de mezclas de NPT estándar después de 24 horas de haber preparado el producto.

CAPÍTULO IV.

MATERIAL Y METODOLOGÍA.

Material:

- ✓ Osmómetro Osmette A modelo 5002.
- ✓ Picnómetro de vidrio de 10 ml, con termómetro.
- ✓ Potenciómetro digital.
- ✓ Microscopio de luz (objetivos 10 y 40X).
- ✓ Tubos de ensayo estériles (10, 15 y 20 ml).
- ✓ Vasos de precipitados (10, 150 y 200 ml).
- ✓ Micropipetas (100, 200 y 250 μ l).
- ✓ Filtros de porcelana.
- ✓ Sistema de vacío (bomba de vacío, matraz Kitasato).
- ✓ Centrifuga.
- ✓ Campana de flujo laminar vertical.
- ✓ Jeringas de 20 ml.
- ✓ Piceta.

Reactivos:

- ❖ Mezclas de NPT con formulación estándar.
- ❖ Gluconato de calcio al 10%.
- ❖ Fosfato de potasio (20 mEq/10 ml).
- ❖ Sulfato de magnesio al 10%.
- ❖ S.R. de oxalato de amonio.
- ❖ S.R. de molibdato de amonio.
- ❖ S.R. de hidroquinona.

- ❖ S.R. de sulfito de sodio.
- ❖ S.R. de hidróxido de amonio.
- ❖ S.I. de rojo de metilo.
- ❖ S.R. de hidroxiquinoleína.
- ❖ Cloroformo.
- ❖ Piridina.
- ❖ Buffer de hidróxido de amonio - cloruro de amonio (pH = 10).
- ❖ HCl 0.1N.
- ❖ NaOH 0.1 N.
- ❖ S.R. de carbonato de amonio.
- ❖ S.R. de fosfato dibásico de sodio.

DISEÑO EXPERIMENTAL.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS MUESTRAS.

El Servicio de Apoyo Nutricional tiene la facultad y responsabilidad de preparar mezclas de NPT para todos aquellos pacientes hospitalizados que requieran este tipo de soporte, y aún para los que, por procesos patológicos especiales, deben contar con un programa de alimentación parenteral en su propio domicilio.

Las fórmulas de las mezclas preparadas se diseñan de acuerdo a las condiciones individuales de cada paciente y a sus requerimientos nutricionales. A pesar de ello, la experiencia del Servicio ha permitido el uso de formulaciones estándar que se adaptan a las necesidades de un buen número de pacientes, trayendo esta situación beneficios para el personal de enfermería que prepara las

mezclas, para los médicos (quienes pueden hacer alteraciones sutiles en la formulación de las mezclas para el tratamiento de diferentes patologías) y para los mismos pacientes.

El trabajo experimental que se realizó, se llevó a cabo en mezclas de NPT con una formulación estándar de las más empleadas por el Servicio de Apoyo Nutricional. Dicha fórmula consiste en los siguientes componentes:

1. 500 ml de glucosa al 50%.

2. 250 ml de lípidos al 20%.

La emulsión de lípidos contiene 20% de aceite de soya, 1.2% de fosfolípidos de la yema de huevo, glicerina al 2.5% y agua inyectable. Se utiliza hidróxido de sodio para ajustar a un pH cercano a 8.0, trabajándose en un rango de pH de 6.0 a 8.9.

El aceite de soya es un producto natural refinado que contiene una mezcla de triacilgliceroles neutros derivados de ácidos grasos insaturados. Los ácidos grasos que componen esta mezcla son el linoleico en un 50%, oleico en un 26%, palmítico en un 10%, linolénico en un 9% y esteárico en el 3.5%

3. 1000 ml de aminoácidos al 8.5% con electrolitos.

Cada litro de la solución de aminoácidos aporta:

Aminoácidos esenciales :- 510 mg de L-isoleucina, 690 mg de L-leucina, 510 mg de L-lisina, 250 mg de L-metionina, 720 mg de L-fenilalanina, 390 mg de L-treonina, 130 mg de L-triptófano y 560 mg de L-valina.

Aminoácidos no esenciales.- 430 mg de L-arginina, 310 mg de L-histidina, 390 mg de L-alanina, 80 mg de L-cistina, 1000 mg de L-prolina, 930 mg de L-serina, 410 mg de ácido L-aspartico, 710 mg de L-glutamina, 36 mg de L-tirosina y 460 mg de glicina (ácido aminoacético USP).

Electrolitos.- cantidades de acetato de sodio, cloruro de magnesio, cloruro de sodio, fosfato dibásico de potasio y piro-sulfito de sodio que equivalen a 78 mEq de acetatos, 70 mEq de cloruros, 60 mEq de potasio, 70 mEq de sodio, 10 mEq de magnesio y 60 mEq de fosfatos.

El pH final de la solución de aminoácidos se mantiene en valores constantes gracias a la inclusión de soluciones reguladoras en su formulación (en valores de pH cercanos a 5.0).

4. 10 ml de solución de gluconato de calcio al 10%, que aporta 4.647 mEq de las dos especies.

5. 10 ml de solución de sulfato de magnesio al 10%, con lo que se adicionan a la mezcla 8.307 mEq de las dos especies en cuestión.

6. 10 ml de multivitamínicos.

Cada ampollita de multivitamínicos M.V.I.-12 con 5 ml de diluyente contiene:

3300 U.I. de palmitato de vitamina A, 200 U.I. de colecalciferol (vitamina D₃), 10 U.I. de acetato de D- α -alfatocoferol (vitamina E), 40 mg de nicotinamida (niacinamida), 5-fosfato sódico de riboflavina equivalente a 3.6 mg de riboflavina.

clorhidrato de piridoxina equivalente a 4 mg de piridoxina (vitamina B₆), dexpanthenol equivalente a 15 mg de ácido pantotenoico, clorhidrato de tiamina equivalente a 3 mg de tiamina (vitamina B₁), 100 mg de ácido ascórbico (vitamina C), 0.06 mg de biotina, 0.005 mg de cianocobalamina (vitamina B₁₂), 0.4 mg de ácido fólico y excipiente c.b.p. 650 mg.

7. 20 ml de una solución de oligoelementos, la cual aporta:

0.1614 mEq de zinc, 0.0271 mEq de cobre (III), 0.0902 mEq de manganeso, 4.5493 mEq de sodio, 0.1172 mEq de sulfatos, 0.0017 mEq de yoduros, 0.0666 mEq de fluoruros y 0.7223 mEq de cloruros.

8. 2 ml de heparina, que equivalen a 2000 U.I. del fármaco.

Todas aquellas mezclas con una formulación diferente a la ya expuesta (tanto en componentes como en concentraciones de ellos) no se contemplaron en la realización del protocolo.

A grandes rasgos, el trabajo experimental se desarrolló en tres fases independientes:

✓ MEDICIÓN DE LAS PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DE MEZCLAS DE NPT ESTÁNDAR.

El primer paso para poder conocer los efectos de la adición de diferentes proporciones de electrolitos sobre la estabilidad física de la emulsión, fue determinar

los valores habituales de las características fisicoquímicas más relevantes de las mezclas de NPT con formulación estándar.

Para esta fase del estudio se utilizaron 20 mezclas de NPT estándar elegidas al azar entre aquellas preparadas cotidianamente en el Servicio. Para evaluar si existía alguna alteración de las propiedades fisicoquímicas de las mezclas durante el periodo de análisis, se establecieron dos tiempos de prueba:

1. Tiempo cero.- o inmediatamente después de la preparación. A partir de cada una de las mezclas seleccionadas se obtuvieron muestras de aproximadamente 20 ml que se dividieron en tres fracciones para determinarles el pH mediante el uso de un potenciómetro digital, la osmolalidad (en mOsm/kg de agua) con el empleo de un osmómetro automático Osmette A modelo 5002 y, por último, la gravedad específica (o densidad de la muestra con respecto a la del agua) a 25 °C con un picnómetro de vidrio.

2. 24 horas.- cada una de las mezclas de NPT estándar empleadas en el estudio fue identificada con el nombre del paciente a quien se administraba y con su número de cama, para la toma de una segunda muestra de la mezcla de aproximadamente 20 ml. Esta muestra se trató de recolectar 24 horas después de la preparación del producto.

La muestra de las 24 horas se trató de forma semejante a aquella obtenida en el tiempo cero, midiéndose las mismas propiedades fisicoquímicas elegidas y empleando los mismos aparatos para su determinación.

El tamaño de muestra que se manejó para la primera fase del estudio se determinó gracias a pruebas estadísticas que correlacionan los valores de la media de cada uno de los parámetros medidos, el grado de confianza con que se manejó la prueba y la desviación estándar de cada una de las características. Mientras tanto, para establecer si hubo diferencias significativas en alguno de los parámetros medidos en un mismo periodo de prueba se tomó en cuenta el coeficiente de variación encontrado para cada propiedad. El análisis para determinar si existió diferencia significativa entre propiedades medidas en los dos periodos de evaluación fue una prueba de T de Student pareada.

Esta primera fase del estudio se consideró como el grupo control, ya que solamente se realizó un análisis observacional de las muestras. En las dos fases subsecuentes se realizaron variaciones en las concentraciones de los tres electrolitos que se consideraron como críticos en los fenómenos de precipitación de fosfato de calcio: calcio, magnesio y sales de fosfato.

→ MATRIZ DE DISEÑO.

La administración de mezclas de NPT por parte de un Servicio Hospitalario lleva consigo la responsabilidad ética de proveer al paciente de un producto seguro en el que se tenga la certeza de que, bajo condiciones estudiadas, la preparación es físicamente estable y no contiene material particulado. Ya que los requerimientos de cada paciente son el criterio más importante para el diseño de la formulación de las mezclas, se creyó conveniente plantear 4 variaciones de concentración de calcio, fosfato y magnesio en la formulación, con el fin de detectar las proporciones de los iones que favorecieran la estabilidad del producto.

Así, a una mezcla de NPT estándar con las concentraciones usuales de cada uno de sus componentes se le adicionaron proporciones diferentes de los tres electrolitos, utilizando ampollas de gluconato de calcio al 10% como la fuente de calcio adicional, sulfato de magnesio al 10% para el aporte del catión y fosfato de potasio (con una concentración de fosfato de 20 mEq/10 ml) como fuente de fosfato. Las 4 concentraciones variables de los tres iones que se eligieron fueron las siguientes:

* Concentración cero: que significó no adicionar ninguna cantidad extra de la sal a la mezcla de NPT estándar.

* Concentración 1: que consistió en agregar el mismo número de mEq o mmol de la sal a la mezcla, con lo que se duplicó la cantidad original de la misma en la mezcla estándar.

* Concentración 2: que significó triplicar la concentración de cada ion en comparación con una mezcla estándar.

* Concentración 3: fue la concentración más alta probada, llegándose a cuadruplicar la concentración normal de cada ion estudiado.

Se creó una matriz de diseño que mostrara las diferentes posibilidades de formulaciones generadas al combinar 4 diferentes concentraciones de electrolitos. La matriz (misma que se muestra a continuación) permitió visualizar 64 formulaciones distintas:

✓ ADICIÓN DE ELECTROLITOS A MEZCLAS SIN LÍPIDOS. EVALUACIÓN DE PRECIPITACIÓN DE FOSFATO DE CALCIO.

Para poder analizar el efecto de la adición de diferentes concentraciones de calcio, fosfato y magnesio en una mezcla de NPT estándar, fue necesario evaluar primeramente las concentraciones máximas de los tres iones en el sistema que no favorecieran la formación de cualquier producto insoluble. Es por esto que se realizó un experimento sin lípidos, ya que la presencia de este componente en la mezcla puede enmascarar fenómenos de precipitación.

Por estas razones, se preparó una mezcla de NPT estándar, con las concentraciones usuales de cada uno de sus componentes, pero sin la inclusión de lípidos en su formulación (el orden de mezclado con el que se prepararon las mezclas de NPT se muestra en el **ANEXO I**).

A partir la mezcla preparada, se obtuvieron muestras de aproximadamente 20 ml, las cuales se manejaron en campana de flujo laminar vertical y se almacenaron en tubos estériles de 25 ml de capacidad durante el tiempo de prueba.

Mediante la matriz de diseño se plantearon distintas formulaciones a probar durante esta segunda fase del experimento. De acuerdo a las concentraciones de cada ion en la mezcla de NPT, al volumen de la mezcla y a las concentraciones de las ampollitas, se calculó el volumen de las soluciones inyectables que era necesario adicionar a las muestras para lograr las concentraciones finales deseadas, realizándose esta operación en campana de flujo laminar vertical con el uso de micropipetas. El orden de mezclado siempre fue el recomendado por la literatura: las sales de fosfato primero, después el sulfato de magnesio y, por último, el gluconato

de calcio. Hasta donde fue posible, no se adicionaron el fosfato y el calcio en forma consecutiva.

Las muestras se manejaron por duplicado y se monitorearon mediante análisis visual a temperatura ambiente (entre 23 y 25 °C) durante 96 horas para detectar la formación de precipitado, considerándose que si la vida del producto se reduce a 24 horas, era necesario dar un margen de seguridad en cuanto al tiempo de evaluación.

Al final de las 96 horas se midió el pH a cada una de las muestras, así como la osmolalidad de cada una de ellas.

En el caso de que se presentara precipitación de cualquier tipo de producto en las mezclas sin lípidos, éste se aisló y disolvió en ácido clorhídrico 0.1 N, posteriormente se identificó mediante pruebas analíticas cualitativas encaminadas a descubrir si se trataba de fosfato de calcio (ya que en la literatura se menciona que uno de los productos que tiene mayor posibilidad de precipitar es el fosfato de calcio); las técnicas empleadas se describen a continuación, mientras que los fundamentos teóricos de cada una de ellas pueden observarse en el ANEXO II:

☒ Prueba de calcio: *REACCIÓN DEL OXALATO DE AMONIO*. A la solución ácida del precipitado se le adicionaron unas gotas de S.I. de rojo de metilo y se alcalinizó el medio con hidróxido de amonio (hasta vire de color del indicador de rojo a amarillo). Se agregó entonces S.R. de oxalato de amonio, se calentó el tubo de ensaye en baño María. La reacción para calcio se consideró positiva por la aparición de un precipitado blanco.

La evaluación de las muestras se llevó a cabo durante 96 horas a temperatura ambiente, buscándose indicios de inestabilidad (evidenciados por el aspecto de las muestras) o de precipitación de cualquier producto. Al igual que en el caso de las mezclas sin lípidos, cualquier producto insoluble obtenido se aisló e identificó mediante las técnicas analíticas ya descritas. Al final del periodo de observación se midió la osmolalidad y el pH de cada una de las muestras, vaciándose los datos en las tablas presentadas en la sección de resultados experimentales.

CAPÍTULO V.

RESULTADOS.

❖ FASE I.

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE MEZCLAS DE NPT ESTÁNDAR.

Tal y como se mencionó en su momento, el objetivo primordial de realizar esta fase del estudio fue el conocer las propiedades fisicoquímicas consideradas como más relevantes hasta este punto: pH, osmolalidad y gravedad específica. En realidad los resultados obtenidos en esta parte sirvieron como un grupo de referencia para comparar las propiedades fisicoquímicas imperantes en el sistema después de la adición de electrolitos.

En todo momento el aspecto macroscópico de la mezcla de NPT se utilizó como indicador de estabilidad física. La experiencia adquirida mediante el trabajo con mezclas de NPT estándar permite definir el aspecto de una mezcla físicamente estable como "una mezcla de consistencia líquida con una coloración crema tenue y aspecto lechoso en la que no se detectan partículas en suspensión a simple vista".

Las tablas de resultados preparadas para cada uno de los tiempos de análisis (tiempo cero y 24 horas), así como los valores estadísticos más relevantes de cada uno de los parámetros fisicoquímicos medidos se presentan a continuación:

TABLA VI.
PROPIEDADES FISCOQUÍMICAS.

(Tiempo cero).

NÚMERO DE MUESTRA	OSMOLALIDAD (mOsm/kg de agua)	pH	GRAVEDAD ESPECÍFICA
1	1623	5.198	1.077
2	1520	4.947	1.0745
3	1595	5.235	1.0679
4	1658	4.914	1.0729
5	1642	5.174	1.0769
6	1539	4.914	1.0751
7	1536	4.938	1.0754
8	1554	4.938	1.0723
9	1534	4.932	1.0674
10	1508	4.938	1.0552
11	1568	4.84	1.0752
12	1571	4.84	1.0747
13	1593	4.86	1.0713
14	1569	4.88	1.0668
15	1650	5.389	1.0694
16	1665	5.603	1.0608
17	1621	5.836	1.0678
18	1641	5.663	1.0694
19	1662	5.663	1.075
20	1622	5.669	1.0728

Valores con relevancia estadística para el tiempo cero.

OSMOLALIDAD.	pH	GRAVEDAD ESPECÍFICA.
Valor mínimo: 1508	Valor mínimo: 4.84	Valor mínimo: 1.0552
Valor máximo: 1665	Valor máximo: 5.836	Valor máximo: 1.077
Media: 1593.55	Media: 5.1685	Media: 1.07099
Desviación estándar: 51.3261	Desviación estándar: 0.3415	Desviación estándar: 0.005485
Coefficiente de variación: 3.2209%	Coefficiente de variación: 6.6073%	Coefficiente de variación: 0.5121%

TABLA VII.
PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS.
(24 horas).

NÚMERO DE MUESTRA	OSMOLALIDAD (mOsm/kg de agua)	pH	GRAVEDAD ESPECÍFICA
1	1608	5.203	1.0661
2	1515	4.932	1.0699
3	1583	5.21	1.0647
4	1636	5.188	1.0701
5	1636	5.123	1.074
6	1544	4.932	1.075
7	1608	4.932	1.0744
8	1572	4.94	1.0756
9	1539	4.938	1.0686
10	1508	4.925	1.0658
11	1570	4.7	1.0707
12	1574	4.5	1.0672
13	1579	4.45	1.0721
14	1582	4.5	1.0654
15	1668	5.388	1.0745
16	1643	5.389	1.0725
17	1600	5.381	1.0678
18	1619	5.672	1.0648
19	1620	5.675	1.0723
20	1606	5.675	1.0709

Valores con relevancia estadística para las 24 horas.

OSMOLALIDAD.	pH	GRAVEDAD ESPECÍFICA.
Valor mínimo: 1508	Valor mínimo: 4.45	Valor mínimo: 1.0647
Valor máximo: 1668	Valor máximo: 5.675	Valor máximo: 1.0756
Media: 1589.5	Media: 5.0826	Media: 1.0701
Desviación estándar: 42.8369	Desviación estándar: 0.3789	Desviación estándar: 0.003647
Coefficiente de variación: 2.695%	Coefficiente de variación: 7.4548%	Coefficiente de variación: 0.3408%

❖ FASE II.

**ADICIÓN DE ELECTROLITOS A MEZCLAS SIN LÍPIDOS. EVALUACIÓN DE
PRECIPITACIÓN DE FOSFATO DE CALCIO.**

A partir de la matriz de diseño se seleccionaron las siguientes formulaciones a preparar:

PO ₄ ⁻³	Mg ⁺² /Ca ⁺²															
	0/0	0/1	0/2	0/3	1/0	1/1	1/2	1/3	2/0	2/1	2/2	2/3	3/0	3/1	3/2	3/3
0	1															
1		2				5										
2			11				13				14				15	
3			3	4			12	6			7	8	9			10

Las 4 variables de concentraciones de electrolitos utilizadas en las mezclas sin lípidos para la evaluación de formación de precipitado se muestran en la **tabla VIII**:

**TABLA VIII.
CONCENTRACIONES EMPLEADAS.**

(Mezclas sin lípidos).

	Ca ⁺² (mEq/ml)	Mg ⁺² (mEq/ml)	PO ₄ ⁻³ (mmol/ml)
0	0.00299	0.01179	0.11598
1	0.00598	0.02358	0.23196
2	0.00897	0.03537	0.34794
3	0.01196	0.04716	0.46392

Para reportar los resultados obtenidos en la medición de los parámetros fisicoquímicos en las mezclas sin lípidos se prefirió el uso de las matrices de diseño a fin de que resultase más fácil identificar las propiedades fisicoquímicas de cada una de las formulaciones; asimismo se creyó que era más conveniente mostrar la matriz de diseño para poder detectar aquellas formulaciones en las que se presentó la precipitación de algún producto.

Para medir la osmolalidad de las mezclas sin lípidos se hizo necesario diluir las muestras 1:1 con agua bidestilada, para evitar que el osmómetro arrojara mediciones poco precisas. Al final de esta etapa del estudio los valores de osmolalidad obtenidos se multiplicaron por 2, obteniéndose aproximaciones de los valores medidos, éstos se emplearon como resultados experimentales.

Cabe mencionar que en la totalidad de los casos de precipitación, se obtuvieron cristales blanquecinos que dieron pruebas de identificación positivas para **fosfato de calcio**. En aquellas formulaciones en las que no se detectaron cristales a simple vista, se realizó un análisis en búsqueda de microcristales en microscopio de luz en objetivos 40X y 100X (sin que resultase positivo en alguna de estas formulaciones).

pH.

MUESTRAS SIN LÍPIDOS.

PO ₄ ⁻³	Mg ⁺² /Ca ⁺²															
	0/0	0/1	0/2	0/3	1/0	1/1	1/2	1/3	2/0	2/1	2/2	2/3	3/0	3/1	3/2	3/3
0	1 6.46															
1		2 6.73				5 6.95										
2			11 7.13				13 7.18				14 7.15				15 7.13	
3			3 ↓ 7.32	4 ↓ 7.42			12 ↓ 7.34	6 ↓ 7.39			7 ↓ 7.38	8 ↓ 7.40	9 7.42			10 ↓ 7.41

N	← Número de la muestra (formulación elegida; SIN precipitación)
pH	← pH medido potenciométricamente a las 96 horas posteriores a la preparación de las muestras
N ↓	← Formulación que presentó precipitación (en todos los casos el precipitado se identificó como fosfato de calcio)
pH	

OSMOLALIDAD.

MUESTRAS SIN LÍPIDOS.

PO ₄ ⁻³	Mg ⁺² /Ca ⁺²																
	0/0	0/1	0/2	0/3	1/0	1/1	1/2	1/3	2/0	2/1	2/2	2/3	3/0	3/1	3/2	3/3	
0	1 1542																
1		2 1716				5 1508											
2			11 1464				13 1632					14 1584				15 1600	
3			3 ↓ 1698	4 ↓ 1540			12 ↓ 1784	6 ↓ 1630				7 ↓ 1586	8 ↓ 1622	9 1728			10 ↓ 1578

N	← Número de la muestra (formulación elegida; SIN precipitación)
Osm	← Osmolalidad medida (mOsm/kg de agua) a las 96 horas posteriores a la preparación de las muestras
N ↓	← Formulación que presentó precipitación (en todos los casos el precipitado se identificó como fosfato de calcio)
Osm	

❖ FASE III.

**EFFECTO DE ELECTROLITOS EN LA ESTABILIDAD FÍSICA DE MEZCLAS
DE NPT.**

Para la última fase del estudio se prepararon las siguientes formulaciones:

PO ₄ ⁻³	Mg ²⁺ /Ca ²⁺															
	0/0	0/1	0/2	0/3	1/0	1/1	1/2	1/3	2/0	2/1	2/2	2/3	3/0	3/1	3/2	3/3
0	1															
1		2				5										
2			3								8				7	
3				4				6				9				10

La evaluación de estabilidad del sistema de NPT completo se llevó a cabo con las 4 variables de concentraciones que se muestran en la **tabla IX**:

**TABLA IX.
CONCENTRACIONES EMPLEADAS.**

(Mezclas de NPT).

	Ca ²⁺ (mEq/ml)	Mg ²⁺ (mEq/ml)	PO ₄ ⁻³ (mmol/ml)
0	0.00258	0.01016	0.0999
1	0.00516	0.02032	0.1998
2	0.00774	0.03048	0.2997
3	0.01032	0.04064	0.3996

Al igual que en el caso de las mezclas sin lípidos, los resultados de las mediciones del pH y la osmolalidad se muestran en el formato de la matriz de diseño, para que resulte más fácil identificar las propiedades fisicoquímicas obtenidas para cada muestra y las concentraciones de electrolitos que favorecieron la precipitación de fosfato de calcio (identificado de manera positiva por los métodos analíticos ya descritos). Es importante señalar que las muestras se centrifugaron durante 5 minutos a 2500 r.p.m. para poder detectar cualquier tipo de precipitado no visible por las características de la mezcla.

El hallazgo más importante de esta fase fue que a pesar de que en algunas de las muestras se formaran productos insolubles, en ninguna de ellas se detectaron fenómenos de inestabilidad evidenciados por el aspecto macroscópico de las mezclas.

pH

NPT.

PO ₄ ⁻³	Mg ⁺² /Ca ⁺²															
	0/0	0/1	0/2	0/3	1/0	1/1	1/2	1/3	2/0	2/1	2/2	2/3	3/0	3/1	3/2	3/3
0	1 6.92															
1		2 7.15				5 7.27										
2			3 7.38								8 7.43				7 7.43	
3				4 ↓ 7.53				6 ↓ 7.54				9 ↓ 7.55				10 ↓ 7.56

- N ← Número de la muestra (formulación elegida; SIN precipitación)
- pH ← pH medido potenciométricamente a las 96 horas posteriores a la preparación de las muestras
- N ↓ ← Formulación que presentó precipitación (en todos los casos el precipitado se identificó como fosfato de calcio)
- pH

OSMOLALIDAD.

NPT.

PO₄⁻³	Mg⁺²/Ca⁺²															
	0/0	0/1	0/2	0/3	1/0	1/1	1/2	1/3	2/0	2/1	2/2	2/3	3/0	3/1	3/2	3/3
0	1 1612															
1		2 1631				5 1621										
2			3 1647								8 1613				7 1563	
3				4 ↓ 1597				6 ↓ 1607				9 ↓ 1618				10 ↓ 1580

- | |
|---|
| N |
|---|

 ← Número de la muestra (formulación elegida; SIN precipitación)
- | |
|-----|
| Osm |
|-----|

 ← Osmolalidad medida (mOsm/kg de agua) a las 96 horas posteriores a la preparación de las muestras
- | |
|-----|
| N ↓ |
| Osm |

 ← Formulación que presentó precipitación (en todos los casos el precipitado se identificó como fosfato de calcio)

CAPÍTULO VI.

DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.

El objetivo primordial de un estudio de estabilidad debe ser descubrir las condiciones en las que un producto farmacéutico conserva sus características a lo largo de un periodo de tiempo y bajo determinadas circunstancias y, por lo tanto, resulta recomendable para su administración o uso en terapéutica. Pero, en un sentido aún más estricto, este tipo de trabajos debe encargarse también de detectar los factores críticos que pueden comprometer la estabilidad de un preparado farmacéutico.

En el caso muy particular de las mezclas de NPT, no solamente debe vigilarse la integridad de la emulsión, sino que además deben establecerse los rangos de las propiedades fisicoquímicas en los que se asegure que el producto no contenga material particulado.

A pesar de que el presente estudio de estabilidad se dividió en tres fases independientes, el conjunto de todas ellas llevan a conocer el comportamiento de las mezclas de NPT con formulación estándar al adicionar diferentes concentraciones de tres de los electrolitos que presentan mayores problemas para su diseño individual: calcio, fosfato y magnesio.

❖ PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE MEZCLAS DE NPT ESTÁNDAR.

Con el fin de poder plantear una evaluación más precisa de los hallazgos encontrados en las propiedades fisicoquímicas de mezclas de NPT con formulación estándar, es necesario visualizar los rangos de valores de cada uno de los

parámetros, mismos que están contenidos en la *tabla X*. Esta tabla tiene por objeto determinar los límites que se encontraron en las características fisicoquímicas de mezclas de NPT físicamente estables.

TABLA X.
RANGOS DE PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS MEDIDAS .

(En los 2 tiempos de análisis).

	TIEMPO CERO			24 HORAS		
	Mínimo	Media	Máximo	Mínimo	Media	Máximo
Gravedad específica	1.0552	1.07099	1.077	1.0647	1.0701	1.0756
Osmolalidad (mOsm/kg)	1508	1593.55	1665	1508	1589.5	1668
pH	4.84	5.1685	5.836	4.45	5.0826	5.675

El análisis de cada uno de los parámetros medidos en los dos periodos de prueba describe 2 condiciones separadas en las que pueden detectarse diferencias significativas entre los valores medidos:

a) diferencia estadística de valores en un mismo periodo de evaluación.- se da en el caso de que el coeficiente de variación de la propiedad medida rebase el 5%.

b) diferencia estadística de valores al comparar las mediciones obtenidas en los dos periodos de evaluación.- la prueba de T de Student pareada demuestra diferencias significativas cuando $p \leq 0.001$.

En cuanto a las propiedades fisicoquímicas encontradas para las mezclas de NPT estándar preparadas en el Servicio Hospitalario donde se llevó a cabo el diseño experimental, puede decirse que la gravedad específica de las mismas se encuentra en un rango muy cerrado, por lo que los coeficientes de variación obtenidos

(0.5121% para el tiempo cero y 0.3408% para las 24 horas) no revelaron ninguna diferencia significativa en cuanto a este valor. Asimismo, la comparación de los valores de este parámetro en los dos tiempos de análisis tampoco evidenció diferencia significativa alguna entre los dos valores obtenidos (con una $p=1$). Debido a esto y a que la gravedad específica del sistema completo no aporta datos importantes para evaluar la estabilidad de la emulsión, no se incluyó su medición en las muestras de las otras dos fases del estudio.

La osmolalidad de las mezclas de NPT estándar tampoco presentó variaciones significativas entre las muestras de un mismo periodo de evaluación (siendo el coeficiente de variación de 3.2209% para el tiempo cero y de 2.695% para las 24 horas) y, por lo tanto, no se encontró que este parámetro resultara estadísticamente significativo al comparar los valores medidos en los dos tiempos de análisis ($p=0.785$). Sin embargo, este factor sí se midió en las otras dos fases del estudio ya que se sabe que es uno de los primeros que sufre alteraciones con la adición de más componentes al sistema. Se pensó que quizá existía una posible correlación entre la osmolalidad y la estabilidad física del sistema o la aparición de material particulado en las mezclas de NPT estándar.

El pH fue el único dato que sí presentó una diferencia estadística entre los valores medidos en los tiempos de análisis por separado (con valores para los coeficientes de variación de 6.6073% para el tiempo cero y de 7.4548% para las 24 horas). Al comparar los dos periodos de prueba de las muestras no existió evidencia de diferencia estadística ($p=0.481$). Se decidió aplicar la medición del pH a las muestras de las subsecuentes fases del estudio por la significancia estadística de este valor y, sobre todo, porque el pH se identifica como un factor determinante tanto

de estabilidad física de una emulsión como de los fenómenos de precipitación que pueden ocurrir en cualquier sistema farmacéutico en el que esté presente este riesgo potencial.

Para fines de estabilidad, se consideró (durante esta parte del estudio) al aspecto de las mezclas como el indicador de estabilidad física. Se trató de trabajar de acuerdo a este criterio para asegurar en todo momento que los resultados considerados desde este punto como parámetros fisicoquímicos de las mezclas de NPT estándar se hubiesen obtenido a partir de mezclas físicamente estables. En ningún momento, pues, y en ninguna de las 20 muestras que se manejaron durante los dos periodos de análisis hubo evidencia de inestabilidad física.

❖ EVALUACIÓN DE FENÓMENOS DE PRECIPITACIÓN (USO DE MEZCLAS SIN LÍPIDOS).

La matriz de diseño que se empleó durante el desarrollo del trabajo experimental no solamente sirvió como herramienta para visualizar el número de formulaciones posibles preparadas a partir de las variaciones en concentraciones de los 3 electrolitos en cuestión, sino que se halló la ventaja adicional de poder explicar tendencias en el comportamiento de las mezclas de NPT estándar al adicionar diferentes concentraciones de sus componentes, sin que se generara la necesidad de crear un sistema estadístico complejo para cubrir estos fines.

Es así como de aquí en adelante la interpretación de los resultados se basa en las tendencias "sugeridas" por la matriz de diseño que se creó para fines de este trabajo.

Como ya se ha mencionado en repetidas ocasiones, el uso de las mezclas sin lípidos se justifica por la necesidad de detectar la aparición de productos insolubles (si es que se da el caso) resultantes de reacciones químicas en el medio. Se creyó conveniente que éste fuera el primer paso del estudio de estabilidad para poder detectar más fácilmente si en el sistema con lípidos se presentaban fenómenos de precipitación.

Las matrices de diseño que se plantearon para esta fase del diseño experimental sugieren las siguientes consideraciones:

pH

PO ₄ ⁻³	Mg ²⁺ /Ca ²⁺															
	0/0	0/1	0/2	0/3	1/0	1/1	1/2	1/3	2/0	2/1	2/2	2/3	3/0	3/1	3/2	3/3
0	1 6.46															
1		2 6.73				6 6.95										
2			11 7.13				13 7.18				14 7.15				18 7.13	
3			3 ↓ 7.32	4 ↓ 7.42			12 ↓ 7.34	8 ↓ 7.38			7 ↓ 7.36	9 ↓ 7.40	9 7.42			10 ↓ 7.41

☒ El efecto conjunto de las condiciones de pH del medio y el aumento de concentraciones de electrolitos determina la precipitación de fosfato de calcio.

Es así como un incremento en las concentraciones de los electrolitos predisponen al sistema a un aumento de pH, mientras que la solubilidad del fosfato de calcio disminuye en condiciones alcalinas. Asimismo, los cambios sugeridos en la matriz de diseño, permiten deducir que la precipitación de fosfato de calcio no puede verse como el efecto de las condiciones de pH y concentraciones por separado, sino que

se trata de una causa conjunta la que determina el comportamiento fisicoquímico de todo el sistema.

La matriz de diseño muestra que la precipitación se detecta con cambios sutiles en el pH (que no van más allá de 0.3 unidades) y solamente en condiciones en las que el sistema se encuentra con una sobrecarga de electrolitos en su formulación.

Resulta interesante analizar por separado el caso de la formulación 9 ya que a pesar de que se tenían las condiciones de pH y concentraciones altas de electrolitos óptimas para el desarrollo de cristales de cualquier tipo, no se detectó ningún fenómeno de precipitación. Los electrolitos que se encontraban en más altas proporciones eran el fosfato y el magnesio, por lo que resultaría lógico que se hubiesen formado cristales de la sal correspondiente; sin embargo, el fosfato de magnesio es una sal soluble en condiciones básicas. Además de este hecho, las concentraciones finales de calcio no resultaron ser lo suficientemente altas como para competir con el magnesio y formar su correspondiente fosfato.

OSMOLALIDAD.

PO ₄ ⁻³	Mg ⁺² /Ca ⁺²															
	0/0	0/1	0/2	0/3	1/0	1/1	1/2	1/3	2/0	2/1	2/2	2/3	3/0	3/1	3/2	3/3
0	1 1542															
1		2 1718				6 1508										
2			11 1464				13 1630				14 1584				16 1600	
3			3 ↓ 1698	4 ↓ 1540			12 ↓ 1784	8 ↓ 1630			7 ↓ 1586	8 ↓ 1622	9 1728			10 ↓ 1578

❧ *La osmolalidad del sistema no parece tener relación alguna con los fenómenos de precipitación de fosfato de calcio.* Es así como la matriz de diseño no sugiere una tendencia clara que relacione los valores medidos de osmolalidad con la aparición de cristales de fosfato de calcio.

Los valores de osmolalidad de las muestras quizá sugieran la formación de nuevas especies solubles en el seno del sistema. En ningún momento se detecta un valor crítico de osmolalidad de las mezclas a partir del cual se presente precipitación de cualquier tipo de producto.

Debe recordarse, sin embargo, que los valores de osmolalidad no reflejan en esta fase del estudio el estado real de las muestras, ya que por razones logísticas solo se hizo un ajuste de las mismas mediante una dilución con agua bidestilada para encontrar los valores aproximados de osmolalidad en el sistema con la adición de diferentes cantidades de los tres electrolitos seleccionados para el estudio. Se consideró, más bien, que la osmolalidad podía ser un valor predictivo de inestabilidad en los sistemas de NPT que cuentan con todos sus componentes.

❖ EFECTO DE ELECTROLITOS EN LA ESTABILIDAD FÍSICA DE SISTEMAS DE NPT.

La última fase del estudio permitió conocer un poco más sobre el comportamiento de las mezclas de NPT del Servicio Hospitalario donde se llevó a cabo el trabajo experimental ya que, hasta este momento no existían sino especulaciones de las posibles consecuencias que podría traer para el producto la adición de diferentes proporciones de algunos de los componentes a las mezclas.

Para las mezclas de NPT con formulación estándar que se estudiaron, las matrices de diseño parecen sugerir lo siguiente:

2. Las propiedades fisicoquímicas de las mezclas de NPT estándar presentan alteraciones importantes en el momento en el que se incluyen cantidades mayores de electrolitos en la formulación.

Es así como el pH de las mezclas de NPT estándar en las que se manipularon las concentraciones finales de calcio, fosfato y magnesio presentaron valores más bien en rangos de alcalinidad, mientras que las mezclas de NPT con las que normalmente se trabaja tienden a manifestar condiciones ácidas. Este efecto puede ser también consecuencia de las condiciones ambientales a las que se sometió a las mezclas, ya que quizá la refrigeración de las mezclas previene la formación de ciertos productos que pueden alcalinizar el medio, mientras que el almacenamiento a temperatura ambiente puede favorecer este tipo de reacciones o simplemente permitir que ocurran. Además de las temperaturas imperantes en el manejo de cada una de las muestras, el tiempo de monitoreo (que se eligió para dar un periodo de seguridad a las pruebas) puede influir para la degradación de ciertos componentes de la mezcla que pueden conferir al medio de un carácter básico.

En cuanto a la osmolalidad de las mezclas resulta lógico que este parámetro aumente a medida que lo hace la concentración final de cada uno de los electrolitos participantes. La osmolalidad es más bien un método "indirecto" para medir la concentración relativa de los componentes de una formulación y no resultó ser un valor predictivo de inestabilidad física.

El efecto conjunto de las condiciones de pH, temperatura y tiempo de almacenamiento bien pueden ser determinantes no solo de las características fisicoquímicas de una emulsión, sino del tamaño de partícula de la fase dispersa y, por lo tanto, de la estabilidad física del sistema.

pH

NPT.

PO ₄ ⁻³	Mg ⁺² /Ca ⁺²															
	0/0	0/1	0/2	0/3	1/0	1/1	1/2	1/3	2/0	2/1	2/2	2/3	3/0	3/1	3/2	3/3
0	1 6.92															
1		2 7.15				8 7.27										
2			3 7.38							8 7.43					7 7.43	
3				8 ↓ 7.53			8 ↓ 7.54				9 ↓ 7.55					10 ↓ 7.56

↳ **Las condiciones de pH y altas concentraciones de electrolitos predisponen al sistema a la formación de cristales de fosfato de calcio.** Al igual que en el caso de las mezclas sin lípidos se detectaron e identificaron cristales blanquecinos de fosfato de calcio a partir de muestras con valores de pH alcalinos y con concentraciones relativamente altas de calcio y fosfato.

Las concentraciones de magnesio no parecieron ser determinantes de la formación de cristales a pesar de que se manejara una carga importante de electrolitos en el sistema de NPT.

Las formulaciones elegidas para preparar muestras en el último estadio del trabajo se eligieron en base a la experiencia que ya se había tenido con las mezclas

de la fase anterior. Al igual que en esta última, se advierte que la adición de electrolitos provoca la alcalinización del medio y predispone a la formación de cristales de fosfato de calcio.

Es importante recalcar que a cambios de pH más bien sutiles se da una mayor posibilidad de encontrar cristales de fosfato de calcio en las muestras.

Además de los riesgos clínicos que implica la administración de productos parenterales que contienen material particulado, el peligro de la formación de fosfato de calcio en mezclas de NPT se debe a que al tratarse de productos parenterales de altos volúmenes no es posible visualizar si existe material particulado en el momento de la preparación de las mezclas o en periodos subsecuentes. En esta fase del estudio fue necesaria la aplicación de un esfuerzo mecánico (centrifugación) para poder detectar los cristales, a pesar de que se trataba de muestras de pequeños volúmenes que se manejaron en tubos de ensayo.

OSMOLALIDAD.

NPT.

		Mg ⁺² /Ca ⁺²															
PO ₄ ⁻³	0/0	0/1	0/2	0/3	1/0	1/1	1/2	1/3	2/0	2/1	2/2	2/3	3/0	3/1	3/2	3/3	
0	1 1612																
1		2 1631				6 1621											
2			3 1647									8 1613			7 1663		
3				4 ↓ 1597				6 ↓ 1607					8 ↓ 1618			10 ↓ 1580	

Q. La osmolalidad del sistema no parece tener relación alguna con el fenómeno de precipitación de fosfato de calcio. Al igual que en el caso de las mezclas sin lípidos, la matriz de diseño con los valores de osmolalidad del sistema de NPT no muestra una tendencia clara a partir de la cual se pueda hallar una relación directa entre la osmolalidad medida y la predisposición de las mezclas para la formación de cristales de fosfato de calcio.

Q. A pesar de las características fisicoquímicas medidas y de las condiciones de temperatura a las que se manejaron las muestras en ninguna de ellas hubo evidencia de inestabilidad física.

Quizá el punto clave de este estudio de estabilidad fue el descubrir que ninguna de las muestras que se monitorearon durante el periodo estipulado de tiempo (96 horas) presentaron evidencia física de inestabilidad. Esto es, que no se observó separación de fases ni aunque ésta se manifestara como un fenómeno reversible ante agitación. La explicación de lo anterior puede ser que las emulsiones lipídicas que se manejan en las formulaciones típicas de NPT se preparan con valores de pH cercanos a la alcalinidad (en rangos de 6 a 8.9), ya que se trata de las condiciones en las que se ha demostrado que existe una menor proporción de degradación de ácidos grasos. La degradación de ácidos grasos en una emulsión lipídica lleva a condiciones donde el agente emulsificante pierde efectividad y se favorece un aumento de tamaño de partícula de la fase dispersa de la emulsión y, por consiguiente, la inestabilidad del sistema.

Mediante la adición de electrolitos a la formulación base se llegan a concentraciones críticas de estos componentes que pueden llevar a la formación de productos insolubles. Sin embargo, y para fines de estabilidad, las condiciones de pH

óptimas son aquellas que se acerquen a la neutralidad del sistema, por lo tanto, de esta manera puede explicarse que ninguna de las muestras haya manifestado inestabilidad física.

A pesar de que ninguna de las mezclas desarrolló fenómenos de inestabilidad física, los resultados experimentales demuestran que no todas las formulaciones de la matriz de diseño pueden emplearse con confianza en terapéutica, dada la posibilidad de encontrar (en altas concentraciones de electrolitos y con valores alcalinos de pH) cristales de fosfato de calcio que pueden generar eventos iatrogénicos si el producto se llegara a administrar por la vía parenteral para la que está indicado.

Las consideraciones sugeridas mediante el uso de la matriz de diseño no desechan el hecho de que la formación de cristales de fosfato de calcio lleven a la manifestación y desarrollo de fenómenos de inestabilidad física en periodos o condiciones de almacenaje diferentes; simplemente, muestra tendencias de los parámetros fisicoquímicos que parecen estar involucrados con el fenómeno de precipitación.

Es así como puede afirmarse que para la matriz de diseño que se planteó para el desarrollo del trabajo experimental el último renglón de la matriz (en el que se manejan altas concentraciones de calcio y fosfato) da como resultado mezclas de NPT que aparentemente cubren los requisitos de estabilidad física, pero que pueden desarrollar material particulado en su interior.

CAPÍTULO VII.

CONCLUSIONES.

A pesar de que la alimentación parenteral se ha convertido en una opción inmejorable en el tratamiento de un buen número de procesos patológicos, es necesario reconocer que los riesgos asociados a su utilización siguen siendo críticos y no se han descubierto aún los métodos más eficaces para controlarlos o minimizarlos. Es así como este trabajo experimental es solamente un pequeño paso del largo trecho que queda por recorrer para lograr desarrollar sistemas de NPT con las menores posibilidades de riesgos secundarios asociados a su empleo.

Las conclusiones a las que puede llegarse después de la exposición de los hallazgos encontrados mediante este estudio son las siguientes:

✘ Las propiedades fisicoquímicas de mezclas de NPT estándar se encuentran en valores bien definidos que presentan poca variabilidad en un periodo de 24 horas. Sin embargo, la adición de electrolitos al sistema produce la alteración de estos parámetros (sobre todo del pH); esto puede servir para descubrir valores de las propiedades fisicoquímicas que puedan emplearse como predictivos de estabilidad física.

✘ Las condiciones alcanzadas en los últimos renglones de la matriz de diseño pueden considerarse como críticas para el desarrollo de mezclas cuya estabilidad física no está garantizada. Es por esto que se sugiere que en formulaciones estándar como la estudiada no se sobrepasen las proporciones establecidas como riesgosas.

Resulta todavía muy peligroso el hecho de que mezclas de NPT aparentemente normales en cuanto a su aspecto puedan llegar a presentar material particulado.

A través de los resultados experimentales obtenidos se llega a la recomendación de no formular mezclas de NPT con altas cargas de sales de fosfato o, en el caso de requerirlo, evitar en lo más posible la adición de sales de calcio a los sistemas que contengan concentraciones de fosfato por arriba del triple de lo normal.

La evidencia estadística sugiere que el pH es el factor que más variabilidad tiene, por lo tanto, en todo momento es necesario que se lleve un monitoreo estricto de las condiciones de pH de las mezclas y en valores de pH por arriba de 7.3 (en los que hay riesgo) sería recomendable verificar si no se ha desarrollado material particulado en la mezcla de NPT.

Es necesario recalcar que las muestras que presentaron evidencia de inestabilidad física (por la presencia de cristales de fosfato de calcio) sufrieron el efecto conjunto de un buen número de factores que pudieron predisponerlas a estos eventos. Entre los factores más importantes que se encontraron en este estudio están el pH y las concentraciones finales de los electrolitos. Si bien puede resultar que haya más factores fisicoquímicos implicados, para fines de este trabajo solo se manejaron estos dos por ser los que se consideraron más críticos.

Siendo el tiempo y la temperatura de almacenamiento factores de riesgo mayor para la estabilidad de las mezclas de NPT, sería también recomendable que las mezclas recién preparadas se administraran en un periodo no mayor de 24 horas y medir el pH de cada una de ellas para ver si se encuentra en valores aceptables.

A pesar de que la osmolalidad no resultó un valor de relevancia para la estabilidad del sistema, se recomienda su medición con fines clínicos. Pueden emplearse los valores de osmolalidad para elegir el mejor acceso vascular para administrar la nutrición.

✕ La matriz de diseño resultó ser una herramienta muy útil en trabajos de estabilidad como el planteado.

Las ventajas que reporta el uso de una matriz de diseño es que se contemplan todas aquellas posibilidades de formulación dadas por la combinación de las diferentes variables en el experimento. Sin embargo, el máximo beneficio logrado es que mediante la realización de formulaciones situadas en los extremos y en los puntos medios de la matriz puede llegar a predecirse el comportamiento del experimento de una manera más certera sin necesidad de preparar gran número de muestras.

Además de esto, las tendencias sugeridas por la matriz de diseño resultaron de gran relevancia para la explicación de los fenómenos encontrados, sin que tuviera que hacerse uso de métodos estadísticos complejos.

CAPÍTULO VIII.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Clintec Nutrition Company: Total nutrient admixtures: clinical and practical guidelines. USA, 1992. 31-34, 50.
2. Brown, R., Quercia, R. *et al*: Total nutrient admixtures: a review. JPEN. 10: 381-387, 1986.
3. Santacana, E., Casas, J. *et al*: Taponamiento cardiaco: una complicación fatal de la nutrición parenteral. Nutrición Hospitalaria. 8 (1): 38-42, 1993.
4. Knowles, J., Cusson, G. *et al*: Pulmonary deposition of calcium phosphate crystals as a complication of home total parenteral nutrition. JPEN. 13(2): 209-213, 1989.
5. FDA Department of Health & Human Services. FDA *safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition*. Rockville, april 18th, 1994.
6. Harraki B., Guiraud P. *et al*: Influence of copper, iron and zinc on the physicochemical properties of parenteral admixture. J. Parenteral Sci. Technol. 47 (5): 199-204, 1993.
7. Mora, R. : Soporte Nutricional Especial, 1a ed, Bogotá, Editorial Médica Panamericana Ltda., 1992, p.p. 107-116, 144.

8. Teasley-Strausburg, K.; Cerra, F. *et al*: Nutrition Support Handbook, ed. 1. USA, HWBC, 1992, p. 137.

9. Rhoads, J; Dudrick, S. : History of intravenous nutrition. In Rombeau, J & Caldwell, M. : Clinical Nutrition. Parenteral Nutrition, ed. 2. USA, W. B. Saunders Company, 1993, p.p. 1-2.

10. Carrasco, J. : Historia de la nutrición artificial. En Villazón, A., Arenas, H. : Nutrición Enteral y Parenteral, 1a ed, México, 1993, p.p. 4-5.

11. Dickerson, R; Brown, R.; White, K. : Parenteral Nutrition Solutions. In Rombeau, J & Caldwell, M. : Clinical Nutrition. Parenteral Nutrition, ed. 2. USA, W. B. Saunders Company, 1993, p.p. 310-317.

12. Zapata, E. : Vitaminas, minerales y electrolitos en la nutrición artificial. En Villazón, A., Arenas, H. : Nutrición Enteral y Parenteral, 1a ed. México, 1993, p. 82.

13. Abbot, W. : Indications for Total parenteral Nutrition. In Fischer, J. E. : Total Parenteral Nutrition, ed. 1. USA, Little, Brown & Company, 1976. p.p. 4-12.

14. Sax, H. : Complications of Total Parenteral Nutrition and their prevention. In Rombeau, J & Caldwell, M. : Clinical Nutrition. Parenteral Nutrition, ed. 2. USA, W. B. Saunders Company, 1993, p.p. 367-376.

15. Sitges-Serra, A. *et al*: Hub colonization as the initial step in an outbreak of catheter related sepsis due to coagulase negative *Staphylococci* during parenteral nutrition. JPEN. 8(6): 668-672, 1984.

16. Becher, P. : Emulsions: theory & practice, ed. 2. USA, Robert E. Krieger Publishing Company, Inc., 1985, p.p. 1-2, 150-151, 155, 158, 164-166, 169-172.

17. Rieger M. : Emulsions. In Lachman, L. *et al* : The theory & practice of industrial pharmacy, ed. 2. USA, Lea & Febiger, 1976, p.p. 184-190.

18. Maron, S.; Prutton, C. : Fundamentos de Fisicoquímica, 1a edición. México, 1990, p.p. 319-336, 813-817, 852-866.

19. Hem, S.; Feldkamp, J. & White, J. : Basic chemical principles related to emulsion and suspension dosage forms. In Lachman, L. *et al* : The theory & practice of industrial pharmacy, ed. 3. USA, Lea & Febiger, 1986, p.p. 100-107, 110-115.

20. Villalonga, F. : Sistemas farmacéuticos heterogéneos. En Helman, J. : Farmacotecnia teórica y práctica, 1a edición. México, C.E.C.S.A., 1981, p.p. 484-486, 510-513, 516-517, 522.

21. Martin, A. *et al* : Physical Pharmacy. Physical chemical principles in the pharmaceutical sciences, ed. 1. USA, Lea & Febiger, 1983, p.p. 554-562, 565-566.

22. Rhodes, C. : Disperse systems. In Banker, G; Rhodes, C. : Modern Pharmaceutics, ed. 2. USA, Marcel Dekker, Inc. , 1990, p.p. 347, 349-351 .

23. Rieger M. : Emulsions. In Lachman, L. *et al* : The theory & practice of industrial pharmacy, ed. 3. USA, Lea & Febiger, 1988, p.p. 510-516, 528-532.

24. Bullock L., Fitzgerald J., Walter W. : Emulsion stability in total nutrient admixtures containing a pediatric amino acid formulation. JPEN. 16 (1): 64-68, 1992.

25. Friberg, S; Goldsmith, L; Hilton M: Theory of emulsions. In Lieberman, H.; Rieger, M.; Banker, G.: Pharmaceutical dosage forms: disperse systems (vol. I), ed. 1. USA, Marcel Dekker, Inc., 1988, p.p. 65-66.

26. Gomis, P. *et al*: Nutrición Parenteral "todo en uno": ¿Es tan segura?. Nutrición Hospitalaria. 9(5): 316-323, 1994.

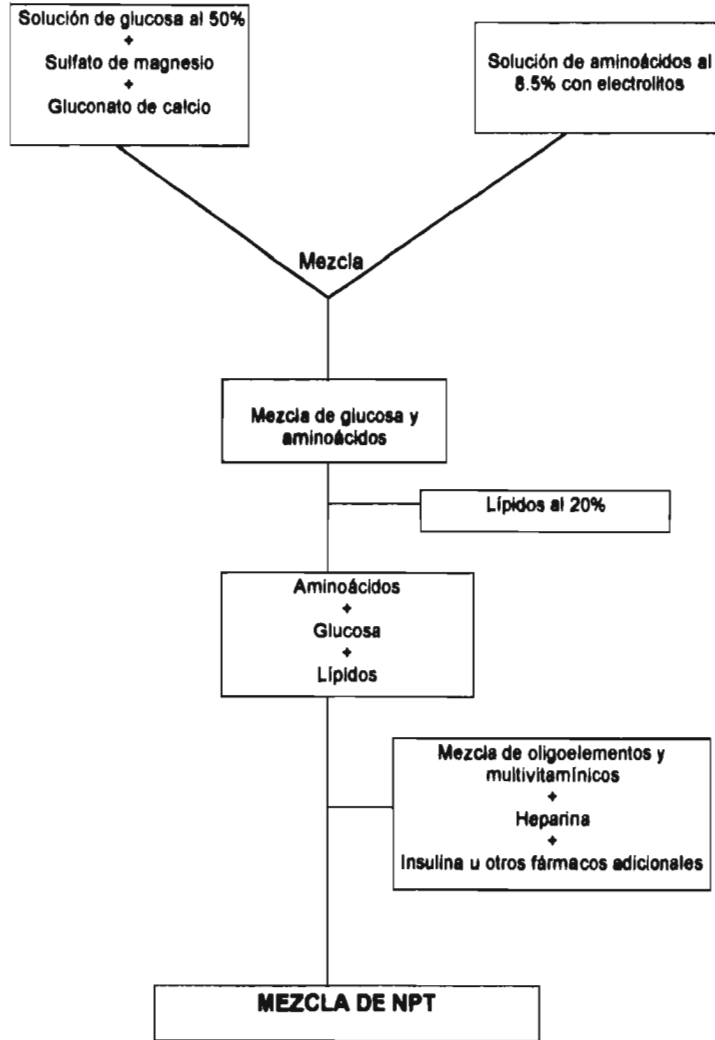
27. Buriel, F.; Lucena, F.; Arribas, S.; Hernández, J. : Química Analítica Cualitativa, 13a edición. Madrid, Ed. Paraninfo, 1989, p.p. 698-699, 713 -715.

28. Vogel, A.: Química Analítica Cualitativa, 6a edición. Buenos Aires, 1983, p.p. 350-351.

29. Feigl, F.; Anger V.: Spot tests in inorganic Analysis, ed. 6. Netherlands, Elsevier Publishing Company, 1972, p.p. 388-389.

ANEXO I.

PREPARACIÓN DE MEZCLAS DE NPT ESTÁNDAR (ORDEN DE MEZCLADO HABITUAL).



ANEXO II.

PRUEBAS ANALÍTICAS EMPLEADAS (FUNDAMENTOS).

1. CALCIO.

REACCIÓN DEL OXALATO DE AMONIO.

En general, las sales de calcio son compuestos iónicos muy solubles en agua. Sin embargo, ciertas sales formadas por un anión pequeño como el fluoruro(F⁻), o bastante cargado, como fosfato (PO₄⁻³), sulfato (SO₄⁻²), carbonato (CO₃⁻²) u oxalato (C₂O₄⁻²) son poco solubles en agua ²⁷.

La reacción de identificación de calcio con oxalato de amonio se basa en la formación de cristales blancos de oxalato de calcio (Ca(COO)₂). Su precipitación se favorece en condiciones alcalinas y en caliente ²⁸.

Se trata de una reacción de identificación muy específica, aún en presencia de sales de magnesio (por lo que no hay interferencia).

2. MAGNESIO.

REACCIÓN CON HIDROXIQUINOLEÍNA.

La reacción de identificación del magnesio se basa en el hecho de que el hidróxido de magnesio que se forma en condiciones alcalinas es capaz de adsorber ciertos colorantes orgánicos en su superficie y dar una coloración diferente que indique la presencia de magnesio.

La reacción de identificación se lleva a cabo en un sistema donde se favorece la formación de dos fases para evitar la interferencia que pudieran tener las sales de calcio o de fosfato. La coloración amarilla tenue de la fase inferior del sistema denota la formación del complejo de adsorción establecido entre el magnesio y la hidroxiquinoleína ^{27,28}.

3. FOSFATO.

REACCIÓN DEL MOLIBDATO DE AMONIO.

Los fosfatos son capaces de reaccionar con el ácido molibdico y formar el correspondiente ácido fosfomolibdico ($H_7P(Mo_2O_7)_6$) en soluciones ácidas. El ácido molibdico tiene cierto poder oxidante sobre algunas sustancias.

La reacción de identificación de fosfato con el reactivo de molibdato de amonio se basa en la formación de ácido fosfomolibdico, el cual tiene un efecto oxidante mucho más marcado que el ácido molibdico libre. Al poner en contacto el ácido fosfomolibdico con la hidroquinona ocurre una reacción REDOX evidenciada por el desarrollo de una coloración azul intensa que está determinada por la oxidación de la hidroquinona ²⁹.