

62
2 es.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA
FACTORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD
DE LAS EMULSIONES LIPIDICAS PARA
MEZCLAS INTRAVENOSAS

TRABAJO DE SEMINARIO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A
RETANA ALBARRAN CRISTINA

ASESOR: Q.F.B. RICARDO OROPEZA CORNEJO

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

266375



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN
PRESENTE.

ATN: Q. MA. DEL CARMEN GARCIA MIJARES
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria. Factores que afectan la estabilidad de las emulsiones lipídicas para mezclas intravenosas.

que presenta la pasante: Retana Albarrán Cristina

con número de cuenta: 9256283-1 para obtener el Título de:

Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México, a 17 de junio de 19 98.

MODULO:	PROFESOR:	FIRMA:
<u>I Q.F.B. Ma. Eugenia Posada Galarza</u>		
<u>II M. en F. C. Beatriz de J. Maya Monroy</u>		
<u>III Q.F.B. Ricardo Oropeza Cornejo</u>		

LA BATALLA DE LA VIDA NO SIEMPRE
LA GANA EL HOMBRE MAS FUERTE, O
EL MAS LIGERO, PORQUE TARDE O
TEMPRANO, EL HOMBRE QUE GANA, ES
AQUEL QUE CREE PODER HACERLO.

RUDYARD KIPLING.

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES

**Agradezco y dedico este trabajo a mis padres,
por toda su ayuda y cariño que me han brindado.**

**A ti papá que siempre te has sacrificado por nosotros
y damos tu apoyo incondicional.**

A ti mamá por toda tu confianza y ánimo para superarnos.

Gracias padres por darme parte de su vida, los amo.

A MIS HERMANAS

**Magda, Ceci, Claudia y Gaby,
por el ejemplo y ayuda que
siempre me han brindaron.
Siempre contarán conmigo.**

A MIS SOBRINOS:

**Como una insignificante muestra de cariño
y para que siempre perseveren para alcanzar
su sueños a: Ale, Sandy, Melissa, Miguel,
Daniela y a nuestra pequeña estrella Paola.
Los quiero.**

A DIOS:

**Señor te doy gracias,
porque cuánto soy, cuánto
puedo y cuánto recibo
es regalo tuyo.**

A MIS AMIGAS .

Edith Arroyo M. y Ericka García P. Porque muchas veces reímos, gozamos, festejamos, de vez en cuando estudiamos, pero también sufrimos y nos angustiamos juntas, pero lo más importante es que son mis amigas y siempre estaremos juntas. También incluyó a Fernando Pérez H. Gracias por toda su ayuda y por su amistad incondicional.

A Claudia, Lupita , Edgar y Sara

Gracias por todos los momentos que hemos pasamos juntos y por su ENORME amistad, saben que siempre cuentan conmigo para todo. Los quiero tal y como son.

A Susana Cruz y Claudia Gamboa.

Con dedicatoria muy especial y agradeciendo a mis amigas porque al pasar el tiempo estamos siendo testigos de como cada una de nosotras se va realizando en diferentes aspectos, ojalá que ni el tiempo ni la distancia nos separen y continuemos nuestra gran amistad.

A MIS ASESORES

Con gran admiración y respeto a los Profesores Ricardo, Maru, Cecy y Bety por el tiempo invertido y por su dedicación e incansable labor para el reconocimiento del QFB en el área de la Farmacia Hospitalaria.

A LA FESC

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán y a su equipo de profesores, por darnos la oportunidad de ser unos profesionistas.

A ti, GRACIAS por los todos los momentos que hemos compartido. Te quiero.

A mis amigos y compañeros de la Facultad: Rubén, Ale, Eréndira, Montoya, Pedro, Gil, Raful, Vero, Carmen, Tere, Jacobo, Memo, Lulú, Mario, Hilda Balderas, José A., Marcela, Angeles, Israel, Edmundo... por los momentos tan agradables que compartimos.

INDICE

	Página
1. Objetivo	1
2. Introducción	2
3. Mezclas intravenosas	4
3.1 Los lípidos en las mezclas intravenosas.	5
3.2 Presentaciones comerciales de emulsiones lipídicas para MIV.	7
3.3 Uso y contraindicaciones.	8
3.4 Ventajas con el uso de lípidos IV.	8
3.5 Osmolalidad.	9
4. Emulsiones.	11
4.1 Tipos de emulsiones.	11
4.2 Teorías de emulsificación.	12
4.3 Balance HLB.	16
5. Estabilidad.	17
5.1 Factores que modifican la estabilidad de un producto.	17
5.1.1 Efecto de la temperatura	18
5.1.2 Efecto del pH.	19
5.1.3 Efecto de la luz.	19
5.1.4 Efecto de los electrólitos	20
5.2 Factores físicos que afectan la estabilidad de las emulsiones lipídicas en las MIV.	23
5.3 Factores químicos que afectan la estabilidad de las emulsiones lipídicas en las MIV.	26
5.4 Incompatibilidad entre los aditivos.	27
5.4.1 Orden de mezclado para evitar incompatibilidades entre los aditivos.	29
5.4.2 Procedimiento en la preparación de una MIV.	31
6. Estabilidad microbiológica.	32
7. Análisis de resultados	34
8. Conclusiones.	36
9. Bibliografía.	37

1. OBJETIVO

**** Conocer los factores que afectan la estabilidad de las emulsiones lipídicas intravenosas, con el fin de sugerir cambios en la preparación de las formulaciones de la Nutrición Parenteral y evitar riesgos para el paciente.**

2. INTRODUCCION

Actualmente un gran número de pacientes hospitalarios reciben tratamientos de nutrición parenteral (NP), la cual se recomienda utilizar para evitar la desnutrición y deshidratación en pacientes que se encuentran imposibilitados para alimentarse por vía oral, de esta forma la vía intravenosa es una gran alternativa para proveer de los nutrientes necesarios mediante la administración de mezclas intravenosas (MIV) a los pacientes y estos puedan continuar con sus procesos fisiológicos.

En este caso las mezclas intravenosas (MIV) del tipo de emulsiones de lípidos que son objeto de nuestro estudio, requieren un cuidado especial para determinar si cumplen con los requerimientos de calidad para ser administrados, ya que por el tipo de vía de administración es necesario evitar que se presenten contaminaciones de tipo microbiológico y cambios fisicoquímicos, los cuales pueden producir la inestabilidad del producto.

La estabilidad de los productos farmacéuticos es de vital importancia pues es fundamental para que dichos medicamentos puedan ser administrados a los pacientes pues de esto depende su salud. Por lo tanto, deberá comprobarse la estabilidad de todo medicamento para asegurar su integridad; con la finalidad de comprobar su identidad, actividad, efectividad, potencia, inocuidad y pureza, desde su preparación y/o fabricación hasta el momento de su administración.

En la preparación de las MIV se modifican las características farmacéuticas iniciales de cada uno de sus aditivos. De este modo la inestabilidad de una MIV se presenta cuando son modificadas las condiciones de almacenamiento, cuando existen interacciones entre los aditivos, así mismo influyen las técnicas e instrumentos utilizados para su preparación y administración. (7)

Esta es la razón primordial de este trabajo, para que nos proporcione una información adecuada que permita saber si la terapia medicamentosa cuenta con la calidad necesaria para su administración a los pacientes.

3. MEZCLAS INTRAVENOSAS

La terapia parenteral consiste en la utilización de soluciones intravenosas. No sólo los líquidos intravenosos sirven para reponer líquidos, restablecer el equilibrio electrolítico y aportar nutrición suplementaria, sino también son utilizados como vehículos para otras sustancias medicamentosas y en nutrición parenteral total. El uso de líquidos IV para estos fines requiere la composición de mezclas intravenosas (MIV) específicas conocidas como prescripciones parenterales las cuales cubren los requerimientos nutricionales que necesita cada paciente en particular, dichas mezcla se formulan para proporcionar aminoácidos, electrólitos, carbohidratos, oligometales, vitaminas, grasas y algunos tratamientos con fármacos. (8)

MEZCLAS INTRAVENOSAS. Preparación formada por la combinación de dos o más medicamentos intravenosos (ADITIVOS) utilizando técnicas asépticas y un ambiente apropiado, para su administración por perfusión intravenosa. (7,8,11)

ADITIVO. Son cada uno de los medicamentos intravenosos que constituyen una MIV, los cuales están envasados en ampolletas o en viales o son sólidos estériles; estos últimos se reconstituyen con un diluyente apropiado antes de agregarlo a la MIV. (8)

Las MIV son preparaciones extratemporánneas, por lo que se consideran dosis unitarias, porque son prescripciones parenterales específicas para cubrir las necesidades clínicas de cada paciente en particular. (6,8)

3.1 LOS LÍPIDOS EN LAS MEZCLAS INTRAVENOSAS

La utilización de emulsiones de lípidos en el apoyo nutricional parenteral fue posterior a la disponibilidad de otros nutrimentos. Este rezago permitió identificar en la clínica un síndrome desconocido, secundario a la deficiencia de ácidos grasos esenciales, lo cual era observado en pacientes que recibían apoyo nutricional sin lípidos y que presentaban retardo en los procesos de reparación tisular y una dermatosis eritematodescamativa. (21)

Las emulsiones lipídicas se administran para complementar los requerimientos calóricos del paciente, además ayudan a mantener el balance nitrogenado, permitiendo el ahorro de proteínas corporales. (4,21)

Los lípidos son una fuente calórica isotónica. La grasa es una forma de energía más concentrada en comparación con los carbohidratos, lo cual ofrece algunas ventajas cuando una gran cantidad de calorías debe ser suministrada. Así mismo la grasa facilita la absorción de las vitaminas liposolubles. Por último proporcionan ácidos grasos esenciales como suplementos.

La grasa representa el elemento corporal de reserva calórica más importante de que se dispone, se estima que un adulto de 70 kg tiene aproximadamente 135000 kcal en reserva energética en forma de grasa; la oxidación de 1 gr de tejido graso produce 9 kcal; su mayor rendimiento energético comparado con la oxidación de carbohidratos o proteínas se debe a que los ácidos grasos se reducen mucho más. (16)

Existen diversas clasificaciones de lípidos; aquellos que son producidos por la esterificación de ácidos grasos y un trialcohol (glicerol) y son denominados glicéridos, los lípidos simples o grasas neutras, éstos contienen exclusivamente carbono, hidrógeno y oxígeno, siendo los triglicéridos los más comunes. Los lípidos compuestos contienen en su estructura otros elementos: ácidos fosfóricos, carbohidratos, bases nitrogenadas; por ejemplo los

fosfolípidos, los cuales son parte fundamental de las membranas celulares, tienen propiedades emulsificantes por contener en su estructura una parte hidrofílica (fosforil) y otra hidrofóbica (ácido graso).

Los triglicéridos químicamente son los ésteres que resultan de la unión de un trialcohol y tres ácidos grasos; cuando se lleva a cabo esta esterificación sólo con uno o dos ácidos grasos se forman respectivamente los monoglicéridos y los diglicéridos. Se denominan ácidos grasos saturados aquellos que tienen entre las uniones de carbón-carbón una sola ligadura, a diferencia de los insaturados que tienen una o varias dobles ligaduras entre las uniones de dos carbonos. Los ácidos grasos de mayor importancia para el ser humano son los que poseen carbonos en números pares. El organismo no puede sintetizar ácidos grasos con dobles uniones entre el carbón de posición nueve y el carboxilo terminal; por esta razón, el ácido linoleico (18:2) y el linolénico (18:3) se consideran como esenciales y deben ser aportados en la dieta. Otro ácido poliinsaturado es el araquidónico constituido por 20 carbonos y cuatro dobles ligaduras (20:4), éste puede sintetizarse a partir del ácido linoleico.

En las alternativas de lípidos para el apoyo nutricional, existen las llamadas emulsiones de segunda generación; éstas son mezclas de las emulsiones de triglicéridos de cadena larga (TCL), constituidos por ácidos grasos con cadenas de más de 12 carbonos y triglicéridos de cadena media (TCM), los cuales están formados por ácidos grasos obtenidos de la hidrólisis de aceite de coco, reesterificados con glicerol, con cadenas de 6 a 12 carbonos. Los lípidos formados por triglicéridos de cadena larga no pueden dejar de usarse ya que ellos constituyen la fuente de los ácidos grasos esenciales y el no utilizarlos ocasiona algunas alteraciones carenciales. (4,5,21)

3.2 PRESENTACIONES COMERCIALES DE EMULSIONES LIPIDICAS PARA MIV

Entre las emulsiones lipídicas comerciales se encuentran Intralipid al 10% y 20% de Cutter, Emulsan al 10 y 20% y Lipofundin MCT/LCT al 10% y 20% de Pisa, Ibelip de Baxter y Liposyn II al 10% y 20% de los Laboratorios Abbott. Anexo se encuentran las tablas 1 y 2 que enlistan las presentaciones comerciales y su formulación. (7,16,17)

TABLA 1.

PRESENTACIONES COMERCIALES DE EMULSIONES LIPIDICAS INYECTABLES

NOMBRE	PH	OSMOLARIDAD	VALOR CALÓRICO
Intralipid 10%	5.5-9	285 mOsm/l	1.1 kcal/l
Ibelip 20%	8	270 mOsm/l	2.0 kcal/l
Emulsan 20%	7.8	355 mOsm/l	1.1 kcal/l
Lipofundin 10%	6.5-8.5	345 mOsm/l	1.06 kcal/l
Lipofundin 20%	6.5-8.5	380 mOsm/l	1.91 kcal/l
Liposyn II 10%	7.6	276 mOsm/l	1.1 kcal/l
Liposyn II 20%	7.6	258 mOsm/l	2.0 kcal/l

TABLA 2.

FORMULACION DE LAS PRESENTACIONES COMERCIALES

Presentación comercial	Lipofundin MCT/LCT		Liposyn II		Intralipid	Ibelip	Emulsan
	10%	20%	10%	20%	10%	20%	20%
Componente							
Aceite de soya	5%	10%	5%	10%	5%	10%	10%
Aceite de cártamo			5%	10%			
Triglicéridos cadena media (MCT)	5%	10%					
Fosfolípidos de huevo	1.20%	1.20%	1.20%	1.20%	1.20%	1.20%	1.20%
Glicerina	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%
Agua inyectable c.b.p.	500 ml	500 ml	500 ml	500 ml	500 ml	500 ml	500 ml

3.3 USO y CONTRAINDICACIONES

Las emulsiones de lípidos se administran para complementar los requerimientos calóricos del paciente, ayudan a mantener el balance nitrogenado y permiten el ahorro de proteínas corporales. Se administran por vena central o periférica.

Además de sus efectos nutricionales, los lípidos pueden afectar de manera importante la composición de la capa de la membrana celular, influyendo en las propiedades estructurales y las funciones reguladoras de ésta. Los lípidos pueden influir en numerosos procesos fisiológicos relacionados con la hemodinamia, oxigenación, inflamación e inmunocompetencia.

El uso de lípidos está contraindicado en pacientes con trastornos del metabolismo de las grasas, pancreatitis aguda, nefrosis lipídica, daño hepático severo, enfermedad pulmonar, anemia, trastornos de la coagulación de la sangre e hiperlipemia. (4,7,16,17)

3.4 VENTAJAS CON EL USO DE LIPIDOS IV

Entre las principales ventajas se encuentran la provisión de una concentración de calorías por unidad de volumen; la posibilidad de corregir o prevenir la deficiencia de ácidos grasos esenciales.

Los lípidos permiten un aporte calórico no mayor del 60% del estimado y por lo tanto son fuente de calorías únicamente y su valor es complementario a los aminoácidos y la dextrosa con los que aporta nitrógeno y el resto del requerimiento calórico necesario. Las emulsiones de lípidos al 10% generan 9 Kcal/g, tal que 500 ml al 10% proporcionan 450 calorías.

La dosis adecuada para adultos no debe exceder de 2.5 grs/kg/día y de 4 gr/kg/día en niños. Debe procurarse mantener un nivel sérico de 100 mg% de lípidos. (7,16,17,21)

Los lípidos intravenosos contienen partículas de grasa emulsionada de aproximadamente 0.4 micras de diámetro muy similar a los quilomicrones sanguíneos. (17)

Así mismo los ácidos grasos contenidos en dichas emulsiones son en su mayor parte ácido palmítico (9.1%), oleico (26.3%), linoleico (54%) y linolénico (7.7%) no existe ácido araquidónico aunque también es un ácido graso esencial, porque este se puede sintetizar a partir del linoleico.

3.5 OSMOLALIDAD

Uno de los problemas más difíciles en clínica, es asegurar el equilibrio hídrico y químico entre los espacios intra y extracelulares; como el líquido constantemente se está desplazando entre los dos compartimentos, en uno y otro sentido, por efecto osmótico .

Siempre que una membrana situada entre dos compartimentos líquidos es permeable al agua, pero no a uno de los solutos disueltos (membrana semipermeable) y la concentración de sustancias no difundibles es mayor en uno de los lados de la membrana, pasará agua a través de la misma hacia el lugar donde la concentración es mayor. Esto es el efecto osmótico, dicho efecto es un proceso pasivo que no requiere energía. Donde la intensidad de la osmosis y la presión osmótica, son directamente proporcionales a la concentración de moléculas no difundibles.

La capacidad de los solutos de causar osmosis y presión osmótica, se expresa en osmoles, el osmol constituye la unidad para expresar la actividad osmótica de las soluciones corporales, pero como es una unidad excesivamente grande se emplea el término miliosmol que equivale a la milésima parte de un mol (mOsmol).

Deduciendo, la osmolalidad se refiere a la concentración de solutos en un volumen de solventes, dicho de otra forma, peso por unidad de volumen. Así la osmolalidad mide la molaridad total de todas las partículas en solución (moléculas, agregados y iones).

La osmolalidad normal de fluidos del cuerpo es de 275 a 295 mOsm.
(5,6,16,19)

4. EMULSIONES

EMULSION. Es un sistema heterogéneo que consiste en dos líquidos inmiscibles entre sí, donde uno de ellos se denomina fase dispersa por que se encuentra suspendido en forma de pequeños glóbulos en el segundo líquido o fase continua.(2,18,20,22)

4.1 TIPOS DE EMULSIONES

Una de las fases de la emulsión es de carácter polar, mientras que la otra tiene características no polares.

Si la fase oleosa se encuentra dispersa en una fase continua acuosa , el sistema se refiere a una emulsión de tipo aceite/agua (o/w).

Si la fase oleosa se encuentra como fase continua la emulsión es de tipo agua/aceite (w/o).

Existen otros tipos de emulsiones denominadas emulsiones múltiples, las cuales son sistemas más complejos en donde las gotas de la fase dispersa contienen un gran número de microglóbulos dispersos que normalmente consisten de un líquido miscible y que en muchos casos es idéntico al de la fase continua, esto es, emulsiones de emulsiones. (22)

EMULSIFICANTE

Las emulsiones son termodinámicamente inestables como un resultado del exceso de energía libre asociada con la superficie de los glóbulos que se forman en la emulsión, para minimizar este efecto es necesario agregar un tercer componente que se denomina emulsificante.

Los emulsificantes por lo general presentan una porción polar (hidrófila) y otra no polar (lipofílica) los cuales son adsorbidos en la interfase w/o, éstas porciones deben estar equilibradas de tal forma que cuando se dispersen inicialmente en la fase lipofílica o en la hidrofílica, emigre a la interfase y se oriente con el grupo polar, de ésta forma se disminuye la tensión interfacial. (13,22)

Los emulsificantes o agentes estabilizantes polares son moléculas de hidrocarburos de cadena larga, como un ácido carboxílico o un ácido sulfónico. Estas moléculas se absorben con facilidad en las interfases del aceite y del agua. (12)

4.2 TEORIAS DE EMULSIFICACION

- a) Tensión interfacial entre dos líquidos inmiscibles es disminuida por el agente emulsificante.
- b) Forma molecular y orientación del emulsificante produce una curva sobre la interfase.
- c) Una película plástica del agente emulsificante cubre las gotas de la fase dispersa.

Estas teorías no son necesariamente exclusivas, de hecho, todos los factores mencionados pueden ser efectivos simultáneamente. (18)

Cuando dos líquidos no se mezclan, se puede explicar al existir una fuerza cohesiva entre las partículas de cada líquido que es mayor a la fuerza adhesiva entre los líquidos. La fuerza cohesiva de las fases individuales se manifiestan como una energía o tensión interfacial en la superficie de separación de ambos líquidos.

Durante la emulsificación se produce un aumento en la superficie interfacial, debido a que existen fuerzas atractivas de Vander Waals de corto alcance entre las moléculas y que éstas son las responsables de la existencia del estado líquido. Los fenómenos de tensión superficial e interfacial se pueden explicar fácilmente en función de éstas fuerzas. Las moléculas que están situadas en el seno del líquido están sometidas a fuerzas iguales de atracción en todas direcciones, mientras que las que están situadas, por ejemplo en una interfase líquido-aire, experimentan fuerzas atractivas no equilibradas con un empuje resultante hacia el interior. Tantas moléculas como sea posible abandonarán la superficie para pasar al interior del líquido con lo cual la superficie tenderá a contraerse espontáneamente. Por ésta razón las gotas del líquido, tienden a tener una forma esférica.

Las mismas consideraciones son válidas para las interfases entre dos líquidos no miscibles, en donde existe un desequilibrio de fuerzas intermoleculares, pero con una magnitud inferior. Las tensiones interfaciales presentan por lo general valores que se encuentran entre las tensiones superficiales de los dos líquidos involucrados. (4,18)

La tensión superficial es el trabajo necesario para aumentar, a temperatura constante y de modo reversible, el área de una superficie en una unidad. Dichas consideraciones son válidas para las interfases entre dos líquidos no miscibles, como en el caso de las emulsiones. (18)

Si dos fases de diferente composición química están en contacto, entre ellas se establece una diferencia de potencial, la cual va acompañada de una separación de carga, un lado de la interfase se carga positivamente y la otra negativamente, por lo tanto se forma una capa doble difusa, que es una distribución no uniforme de iones positivos y negativos. Dicha teoría fue propuesta por Leonard Chapman en 1913. (12)

La existencia de la doble capa tiene como consecuencia efectos electrocinéticos, los cuales dependen de la doble capa que se encuentra ligeramente unida a la superficie sólida y, por lo tanto, es movable.

La magnitud de todos los efectos electrocinéticos depende de la fracción de carga eléctrica que queda en la parte móvil de la doble capa. El potencial entre la línea divisoria entre las porciones fija y móvil de la doble capa se define como **potencial zeta (Potencial ζ)**. La carga en la porción móvil de la doble capa depende del potencial ζ y, por ende, la magnitud de todos los efectos electrocinéticos también dependen de ζ . (3,10,12)

El potencial ζ se determina por:

$$\zeta = \frac{\sigma d}{\epsilon_0 \epsilon}$$

Donde:

σ = Densidad de carga (carga por unidad de área).

d = Espesor efectivo de la doble capa.

ϵ = Constante dieléctrica del medio líquido.

Las disoluciones de sustancias con actividad superficial alta presentan propiedades físicas especiales. En disoluciones bien definidas se presentan cambios bruscos en varias de sus propiedades físicas tales como turbidez, presión osmótica, conductividad eléctrica y tensión superficial. De acuerdo a la Figura 1, podemos observar que a medida en que la presión osmótica aumenta la concentración se hace anormalmente baja, lo cual sugiere que está teniendo lugar una asociación molecular, sin embargo la conductividad eléctrica permanece relativamente alta, lo cual indica que persiste la disociación iónica. (3,13,18)

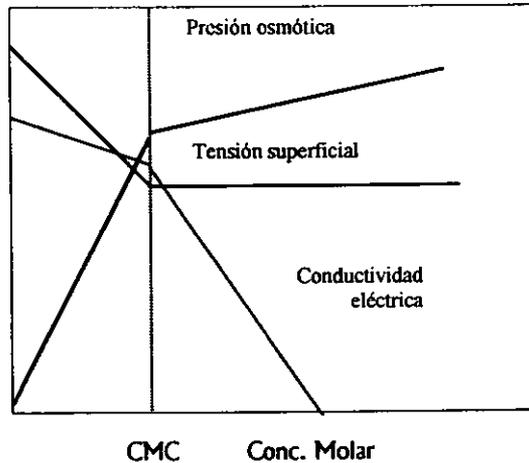


FIG I. Concentración Micelar Crítica

Mc Bain indica que éste comportamiento se debe a la existencia de agregados organizados ó micelas de los iones de surfactantes en los que las cadenas liofóbicas hidrocarbonadas se orientan hacia el interior de la micela mientras que los grupos hidrofílicos quedan en contacto con el medio acuoso. La concentración por encima de la cual empieza a apreciarse la existencia de micelas, lo que se conoce como Concentración Micelar Crítica (CMC).

La formación de micelas es otro mecanismo distinto de la adsorción, por el cual puede disminuir la energía interfacial de una disolución del emulsificante. La agitación térmica y la repulsión electrostática entre los grupos hidrofílicos cargados en la superficie de la micela se oponen a la tendencia de agregación; por lo tanto cabe esperar una disminución de la CMC debido a:

1. Un aumento de la parte hidrofóbica de las moléculas del surfactante.
2. Disminución de la temperatura.
3. Adición de sales que reduzcan las fuerzas repulsivas .(18)

Las concentraciones micelares críticas dependen casi por completo de la naturaleza de la parte lipofílica del surfactante, así las micelas tienen un tamaño fijo determinado. De este modo es que las moléculas del surfactante se organizan en forma de una doble capa.

4.3 BALANCE HLB

En 1963 se desarrollo un sistema denominado Balance Lipofílico-Hidrofílico (HLB), con la finalidad para seleccionar el tipo de emulsificante o mezcla de emulsificantes más conveniente para mantener estable una emulsión. El valor del HLB puede determinarse en una escala de números, de acuerdo a su carácter hidrofílico o lipofílico, según experimentalmente o por la fórmula estructural. (22)

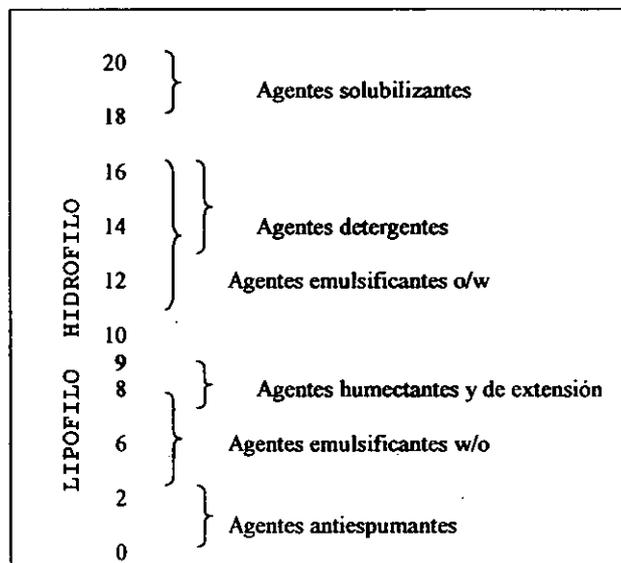


FIG. II Escala HLB

5. ESTABILIDAD

Según la definición utilizada por la USP para estabilidad es el punto en el cual un producto retiene, dentro de los límites especificados durante todo su periodo de almacenamiento y uso, con las mismas propiedades y características que poseía al tiempo de su manufactura. Así mismo se dice que un producto es inestable cuando el 10% del principio se ha degradado desde el tiempo de su preparación al tiempo de su administración y la formación de estos productos de degradación son tóxicos. (2,20)

Aplicando esta definición para un producto farmacéutico, se puede definir como la capacidad de una fórmula en particular, en un sistema específico de envase y cierre, para mantenerse dentro de sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas. (15)

5.1 FACTORES QUE MODIFICAN LA ESTABILIDAD DE UN PRODUCTO

Cada ingrediente, ya sea terapéuticamente activo o inactivo, en forma de dosificación, puede afectar la estabilidad; los factores ambientales tales como la temperatura, radiación, luz, aire y humedad también son factores de inestabilidad. Similarmente otros factores físicos del medicamento como el tamaño de partícula, pH, propiedades del agua y otros solventes empleados, así como la naturaleza del envase y la presencia de otras sustancias químicas resultantes por contaminación o mezclado intencional de diferentes productos pueden influir en su estabilidad. (2,20)

Las evaluaciones clásicas de estabilidad para los productos farmacéuticos son estudios sobre la estabilidad química y física de las formulaciones. De los parámetros que generalmente se evalúan en los estudios químicos se encuentran la evaluación de la potencia del principio activo, sus productos de degradación, compatibilidad de los excipientes y el efecto de los materiales de empaque. La degradación química en la mayoría de las veces es

acompañada por cambios físicos observables. En relación, algunos cambios físicos no están necesariamente relacionados con la potencia química, como el cambio de color y olor, crecimiento microbiano y/o contaminación, formación de precipitados, los cuales pueden señalar una posible inestabilidad. (15)

El uso y la combinación de productos parenterales requiere de un especial cuidado, particularmente en el caso de MIV, principalmente por su vía de administración y por el tipo de aditivos utilizados, ya que en ellos se favorece el crecimiento microbiológico.(5)

Los factores que afectan la estabilidad de un producto farmacéutico, creando incompatibilidades en el medicamento se clasifican en dos grupos: factores físicos y factores químicos.

5.1.1 EFECTO DE LA TEMPERATURA

La temperatura es un factor determinante en la estabilidad de todo producto farmacéutico ya que se favorece la interacción de dos o más aditivos, Para que dos sustancias interaccionen deben de estar en contacto y colisionar sus moléculas, así la velocidad con que reaccionan dependerá del número de colisiones y de esta forma se acelera la reacción. El efecto de la temperatura sobre la velocidad de reacción se fundamenta con la ecuación de Arrhenius. (2,13,14,15)

$$K = A e^{Ea/RT}$$

Donde:

K = Cte. de velocidad de reacción (Cte. de inestabilidad).

A = Factor de frecuencia del número de colisiones y de probabilidad estérico de que se produzcan los choques.

R = Cte. de los gases (1.987 cal. K. Mol)

T = Temperatura.

Ea = Energía de activación (energía necesaria para que las moléculas reaccionantes se exciten y se lleve a cabo la reacción).

De esta forma la velocidad de muchas reacciones químicas pueden duplicarse o triplicarse por cada 10 grados en la elevación de la temperatura.(2,13,14)

5.1.2 EFECTO DEL pH

Un factor importante que provoca la inestabilidad parenteral es la modificación del medio ácido-base. A medida que el pH de la solución se modifica puede alterarse la solubilidad y estabilidad de los aditivos. Debido a que la velocidad de algunas reacciones en disolución acuosa es catalizada por los iones hidrógeno e hidróxilo, así varios aditivos son inestables fuera de su intervalo de pH, que por lo general es muy estrecho. La mayoría de los medicamentos utilizados como aditivos IV, tienen un pH entre 3 y 9. Dichos aditivos deberán ser isotónicos, tomando en cuenta que el pH sanguíneo es de 7.4.

Las emulsiones de lípidos para MIV son soluciones isotónicas, a éstas se les adiciona hidróxido de sodio para ajustar su pH entre 5.5 y 9. (1,14,16)

5.1.3 EFECTO DE LA LUZ

Existe un gran número de medicamentos que se degradan por la exposición a la luz, fenómenos causados por la fotólisis, así la luz es la responsable de la oxidación fotoquímica por lo tanto a mayor intensidad mayor efectividad. (11,14,19)

La luz como el calor funcionan como catalizadores proporcionando la activación necesaria entre las moléculas para que se produzca la reacción. Para que se lleven a cabo los fenómenos de fotólisis es necesario que las moléculas absorban tal energía de radiación. Según la siguiente fórmula la energía transferida por una radiación es inversamente proporcional a su longitud de onda.

$$E = h \cdot \nu = h \cdot c / \lambda$$

Donde:

E= Energía transferida de radiación.

h= Cte. de Plank (6.625/10 seg).

c= Velocidad de la luz (3×10^8 m/seg).

ν = Frecuencia de la radiación.

λ = Longitud de onda.

Una sustancia fotosensible, expuesta a una radiación de longitud de onda apropiada, sufrirá de descomposición independientemente de la temperatura de almacenamiento. Los factores que aceleran la velocidad de degradación fotolítica son: intensidad de la luz y longitud de onda .

En el caso de las emulsiones de lípidos no se ha observado inestabilidad en la vida útil del producto por efecto de la luz, pero como se tratan de sustancias de carácter graso los cuales por la exposición a la luz pueden formar radicales libres y con ellos desencadenar ciertas incompatibilidades con los demás aditivos de la MIV, por lo cual se recomienda que las MIV se protejan de la luz.(2,13,14,19)

5.1.4 EFECTO DE LOS ELECTROLITOS

La adición de electrólitos puede reducir profundamente el potencial de superficie. Cuando son agregados a las emulsiones lipídicas, electrólitos cargados positivamente estos reducen la carga en las partículas lipídicas realizando la posibilidad de interacción.

Los electrólitos catiónicos están asociados con la agregación, floculación y separación de fases. Para los iones de carga contraria a la carga en la superficie de la esfera dispersada, la concentración requerida para producir la agregación disminuirá dramáticamente en relación al aumento en su valencia. La concentración de electrólitos que puede causar agregación en

un sistema con un potencial de superficie dado, conocido como *Número Crítico de Agregación* y puede calcularse con la siguiente ecuación :

$$\text{NCA} = a + 64b + 729c$$

Donde:

a, b y c son las concentraciones sumadas (mmol/l) de los cationes mono, di, y trivalentes, respectivamente.

Los cationes deberán ser medidos dado que ellos pueden neutralizar la carga negativa de las partículas emulsionadas. El NCA es definido como la concentración de cationes monovalentes (mmol/l) requeridos para agregar la emulsión. Se ha sugerido que el valor máximo de NCA para una mezcla NPT conteniendo 20% de lípidos es 130. Estudios previos indican que las emulsiones lipídicas mezcladas con aminoácidos y electrólitos no pueden tolerar niveles de electrólitos mono y divalentes mayores de 150 mmol/l y 2.5 mmol/l, respectivamente.

La adición de cationes o electrólitos cargados positivamente puede disminuir la electronegatividad de la emulsión (potencial zeta), y por lo tanto disminuir la estabilidad. Cationes trivalentes como Al^{+3} tienen un efecto más desfavorable que los cationes divalentes, tal como Mg^{+2} o Ca^{+2} ; y estos a su vez son más desfavorables que los cationes monovalentes como Na^+ , K^+ , etc.

Por otra parte, el calcio y el magnesio pueden producir jabones insolubles en presencia de ácidos grasos de alto peso molecular, las mezclas de NPTI pueden ser protegidas de el efecto negativo de los cationes divalentes adicionando aminoácidos, esta posible protección puede deberse a la formación de complejos solubles formados entre los cationes y los aminoácidos aniónicos. (1)

En la siguiente tabla se enlistan los principales electrólitos intravenosos con sus equivalencias, según la formulación en presentaciones comerciales. (7,17,23)

TABLA 3.

ELECTROLITO	EQUIVALENCIAS		
Calcio, Cloruro	1 ml	1.36 meq	27.2 mg
Calcio, Gluconato	1 ml	0.45 meq	9 mg
Sodio, Acetato	1 ml	2 meq	
Sodio, Cloruro	1 ml	30 meq	
Potasio, Acetato	1 ml	2 meq	196 mg
Potasio, Cloruro	1 ml	4 meq	
Potasio, Fosfato Monohidratado	1 ml	2 meq	174 mg
Potasio, Fosfato Dihidratado	1 ml	2 meq	136 mg
Magnesio, Fosfato	1 ml	0.81 meq	
Selenio (Selefusin)	1ml		40 mcg
Cromo (Cromofusin)	1 ml		4 mcg
Vitamina C	1 ml		1 g

Estudios más recientes muestran que otros factores como el pH, concentración y tipo de aminoácidos son también importantes e influyen en el NCA. En forma general el NCA provee un parámetro para predecir posibles estados de agregación.

5.2 FACTORES FÍSICOS QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD DE LAS EMULSIONES LIPÍDICAS EN LAS MIV

Al preparar una MIV son modificadas las características farmacéuticas iniciales de cada uno de sus aditivos, lo cual crea incompatibilidades o bien puede cambiar la estabilidad tanto de la MIV como de sus aditivos. (11)

Las incompatibilidades pueden ser de dos tipos: físicas o químicas. Entre las incompatibilidades físicas se incluye a todas aquellas incompatibilidades que son causadas por fenómenos físicos o fisicoquímicos y que se detectan en forma visual, algunos ejemplos son:

CAMBIO DE COLOR.

Este fenómeno se presenta cuando se existe degradación de los componentes de la MIV, aunque no siempre se relaciona con la pérdida de la actividad de los aditivos; también puede ser causada cuando se incorpora un aditivo colorido a la MIV y que no se homogeniza en forma correcta, entonces la MIV se tornará colorida, por ejemplo en la adición de vitaminas. (14)

PÉRDIDA DE VACÍO.

Esta incompatibilidad se genera cuando existe entrada de aire al contenedor de la MIV, lo cual implica el riesgo de contaminación por partículas y por microorganismos, los cuales pueden alterar la salud del paciente; así mismo la formación de burbujas de aire que puedan penetrar a nivel intravenoso puede causar severos trastornos en el paciente.

TEMPERATURA.

Se puede presentar inestabilidad de la MIV cuando las condiciones de almacenamiento no son las adecuadas, en el caso de MIV con emulsiones lipídicas deberán mantenerse a una temperatura de refrigeración o ambiental (8° y 25°C), nunca a más de 25°C ni a temperatura de congelación ya que

habrá separación de fases y se modificará la solubilidad de la emulsión. (14,19)

Como la temperatura de almacenamiento es un factor importante en la estabilidad de las MIV se han realizado estudios para los sistemas 3 en 1 (MIV constituidas por lípidos, aminoácidos, glucosa, electrólitos y oligoelementos), Los cuales son considerados como Nutrición Parenteral Total (NPT) en donde no se observaron cambios en la distribución de partículas después de 7 días durante 2 meses a 4°C. Los cambios se detectaron luego de 3 días a 37°C. (21)

TAMAÑO DE PARTÍCULA.

En las MIV debido a su vía de administración , deberá de tenerse especial cuidado en el tamaño de las partículas de sus aditivos, en el caso de las emulsiones lipídicas donde sus componentes contienen grasa que están constituidas con 5% de triglicéridos insaturados y polinsaturados en moléculas semejantes a quilomicrones , así el diámetro de las partículas de lípidos se encuentran entre 0.1 y 0.5 micras, siendo similares al tamaño de los quilomicrones de la sangre. (11,14,16)

Para mantener baja toxicidad y alta estabilidad de la emulsión se requiere en gran parte de la presencia y conservación de las pequeñas partículas, menores de 1 micra. Los movimientos Brownianos de las pequeñas partículas protegen la emulsión, los cambios de pH, la hidrólisis del emulsificador, la presencia de electrólitos disociadores (NaCl) o muchas otras macromoléculas tienden a aumentar el tamaño de la partícula y esto condiciona la ruptura de la emulsión o la completa separación de las grasas. La agregación de los globúlos a partículas de más de 6 micras de diámetro aumentan el riesgo de serios efectos secundarios como la embolización. (16)

Algunos efectos observables en la ruptura de la emulsión son:

CREMOSIDAD. Es la tendencia usual de los globúlos en una emulsión para aglomerarse en la parte superior del contenedor de la MIV; ocurre cuando la fuerza electrostática que mantiene separadas a las gotas de aceite disminuye, provocando la agregación de las partículas lipídicas. Este efecto puede desaparecer si la MIV se homogeniza mediante una agitación suave, ya que es causada cuando las partículas de la fase dispersa de la emulsión presentan una densidad distinta a las del medio de dispersión, y por lo tanto tenderán a acumularse por acción de la gravedad, en el fondo o en la superficie de la emulsión. La agregación de las partículas aumenta la sedimentación y aparición de nata. (13,15,18)

FLOCULACION. Este proceso se da cuando dos o más globúlos de aceite tienden a agruparse, cuando la función del emulsificante se ve disminuida y las fuerzas de repulsión entre las micelas de grasa son menores que las fuerzas de atracción en este fenómeno no se presentan cambios en el tamaño de las gotas ni en su distribución, pero si un incremento de agregados dentro de la emulsión. Este proceso es reversible al agitar vigorosamente la mezcla.

COALESCENCIA. Es la fusión de las partículas teniendo como consecuencia la formación de una gota de aceite más grande, este fenómeno se presenta cuando es eliminada la capa líquida delgada de la fase continua, la cual separa dos gotas en contacto. La coalescencia se puede considerar como una desproporcionalización de las gotas como resultado de un proceso de difusión. Debido a que se presentan presiones elevadas dentro de gotas pequeñas; el material contenido en gotas pequeñas difunde a las gotas grandes en donde el potencial termodinámico es más bajo, por lo tanto conforme pasa el tiempo la emulsión tiende a coalescer. Por lo anterior este fenómeno también es irreversible.

RUPTURA DE LA EMULSION O "CRACKING". Fenómeno irreversible causado por la pérdida del efecto del emulsificante, esto es debido a que la película del emulsificante que envolvía a los glóbulos del aceite se destruyó

dando origen a la ruptura de la emulsión, en estos casos el típico color blanco de la mezcla permanece, no obstante una línea o capa de color ámbar se puede observar en la superficie de la mezcla. (1,2,13,18)

EFFECTO DEL EMULSIFICANTE.

Las emulsiones de lípidos intravenosos contienen grasas fraccionadas (aceite de soya o cártamo) las cuales se estabilizan con fosfolípidos obtenidos de la lecitina de huevo, la cual actúa como emulsificante por contener en su estructura una parte hidrofílica (fosforil) y otra hidrofóbica (ácido graso). (19)

El tipo de emulsificante se elige mediante la escala BHL, por lo tanto al variar el pH de la emulsión, el emulsificante se verá afectado, provocando cambios de estabilidad en la emulsión. (1,15)

5.3 FACTORES QUÍMICOS QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD DE LAS EMULSIONES LIPÍDICAS EN LAS MIV

Los factores químicos que influyen en la estabilidad de las emulsiones lipídicas para MIV se encuentran principalmente la potencia del principio activo, la compatibilidad con los otros aditivos y el efecto de los materiales de empaque, así como la influencia del pH dentro de la MIV.

POTENCIA DEL PRINCIPIO ACTIVO

En los preparados farmacéuticos y en este caso para las MIV, la concentración no deberá ser menor del 90% con respecto a la cantidad inicial del ingrediente activo al tiempo de su fecha de expiración. Un ensayo indicador de estabilidad es crítico para determinar este requerimiento. Actualmente se utilizan determinaciones mediante métodos de cuantificación por técnicas con HPLC y en caso necesario se utilizan otras técnicas de aislamiento e identificación para identificar y cuantificar los productos de degradación.

5.4 INCOMPATIBILIDAD ENTRE LOS ADITIVOS

La integridad de las emulsiones de lípidos es afectada por el pH de las emulsiones y la influencia iónica de electrólitos, vitaminas y minerales. Esto se debe porque conforme disminuye el pH, las sustancias emulsificantes pierden su efecto y permiten la agregación y la fusión de las partículas grasas. También los electrólitos, especialmente los cationes divalentes (calcio y magnesio), son muy desestabilizadores cuando se agregan directamente en los lípidos.

Dextrosa. La solución de dextrosa es ácida y puede disminuir en forma significativa el pH de las emulsiones de lípidos y, como consecuencia, reducir el potencial de la superficie y su estabilidad.

Aminoácidos. Los aminoácidos cuando se mezclan con lípidos forman una capa protectora contra otros aditivos. La mayoría de los sistemas 3 en 1 se recomiendan con un pH de 5.4 a 6.5.

Electrólitos. Los emulsificadores de fosfolípidos mantienen una estabilidad de dispersión de partículas, separando una carga de superficie negativa de una partícula grasa. Los cationes, en especial los divalentes, tienden a neutralizar estas cargas y permiten que ocurra la agregación y la fusión.

Se recomienda según la tabla 4, la siguiente proporción de electrólitos con el fin de mantener la estabilidad del sistema 3 en 1. Los máximos de electrólitos se han basado en miliequivalentes por litro; se deberá respetar la cantidad de electrólitos y no exceder los máximos, excepto en circunstancias especiales evaluadas con bases individuales.

Oligoelementos. Estos han demostrado una estabilidad en las MIV y son compatibles en la mezcla 3 en 1 (MIV que incluyen dextrosa, aminoácidos y lípidos; los sistemas 2 en 1 sólo contienen dextrosa y aminoácidos)

Otros fármacos. En las MIV además de proveer de nutrientes puede ser útil para administrar en casos muy excepcionales alguna terapia medicamentosa, en la cual se deberá tener especial cuidado para evitar las incompatibilidades con los demás aditivos de la MIV.

Entre algunos fármacos que crean inestabilidad de la emulsión de lípidos se encuentran: Clorhidrato de tetraciclina y el gluconato de calcio que producen ruptura de la emulsión. Con el hiprotigen se observa que la solución sufre un fenómeno de cremación. La carbencilina como la cloxacilina provoca la agregación de la emulsión, mientras que la metilicina sufre de una cristalización. (1,16,17)

TABLA 4.

Proporción de electrólitos recomendadas para sistemas 3 en 1.

ELECTROLITO	MAXIMOS/ LITRO
Sodio	160 meq
Potasio	143 meq
Cloro	120 meq
Acetato	144 meq
Calcio	20 meq
Fósforo	21.6 meq
Magnesio	48 meq
MVI-12	10 ml
MTE-4	10 ml
Insulina	73 unidades
Heparina	1 120 unidades
Ranitidina	150 mg
Vitamina k	8 mg
Albúmina	25 g

5.4.1 ORDEN DE MEZCLADO PARA EVITAR INCOMPATIBILIDADES ENTRE LOS ADITIVOS

Una mezcla estable es producida cuando los aminoácidos, dextrosa y emulsiones de lípidos se mezclan en el siguiente espectro de volúmenes: (2:1:1), (1:1:1) y (2:1:0.5). El volumen final de los aditivos combinados es de 1.5 L.

En lo referente a carbohidratos, es posible producir una mezcla estable de dextrosa del 10% al 23%.

Para lograr una MIV estable, un patrón de mezclado específico se realiza de la siguiente manera:

- 1) En la base de dextrosa de 500 ml se adicionan todos los electrólitos monovalentes, divalentes y trivalentes, vitaminas y oligoelementos.
- 2) La mezcla de dextrosa se combina con la solución de aminoácidos y demás aditivos en el contenedor final.
- 3) La emulsión de lípidos (10 a 20%) se adiciona finalmente y se homogeniza perfectamente la MIV.

CONTENEDOR.

Los recipientes para líquidos intravenosos deben de estar hechos de modo tal que mantengan la esterilidad, claridad (ausencia de partículas) y apirogenicidad de la solución desde el momento de su preparación hasta su almacenamiento y administración clínica.

- Los líquidos IV se expenden en recipientes de vidrio y de plástico, estos últimos pueden ser de material flexible o semirígido. Dichos líquidos vienen en envases de 1000, 500 y 250 ml. Los líquidos IV en recipientes de vidrio se envasan al vacío, el cual deberá disiparse antes de usar; los sistemas de plástico flexible no requieren la introducción de aire para funcionar porque la presión atmosférica ejercida sobre el recipiente produce el descenso del líquido.

Todos los recipientes de vidrio y de plástico son para una sola dosis y deben desecharse después de ser abiertos. (8)

Se recomiendan los contenedores vacíos (sistema cerrado). Los tipos de contenedores de plástico son de cloruro de polivinil (PVC) éste contenedor es adecuado para sistemas 2 en 1. El otro tipo de contenedor es de acetato de etilén-vinilo (EVA), apto para todas las soluciones incluyendo emulsiones de lípidos, aunque su costo es más elevado que los de PVC. (6,9,19,21)

Se deberá evitar el uso de contenedores de PVC en las MIV que contengan lípidos, esto es debido al efecto de sorción a nivel superficial que presentan este tipo de envases con dichos aditivos.

En la fabricación del PVC se utilizan ftalatos como plastificantes, para lograr una mayor flexibilidad del polímero. Por un fenómeno de adsorción el plastificante migra a la solución IV al tener contacto con los lípidos contenidos en ésta debido a sus cargas y solubilidades, formándose un elemento tóxico conocido como DEPH, (Dietil etil ftalato), el cual dependiendo de sus concentraciones plasmáticas puede provocar reacciones tóxicas en el paciente. (18,9)

5.4.2 PROCEDIMIENTO EN LA PREPARACION DE UNA MIV

1. Revisar las prescripciones para detectar incompatibilidades.
2. Es necesario lavarse bien las manos antes de preparar alguna MIV.
3. Identificar perfectamente las etiquetas de todos los aditivos que se utilizarán en la preparación de la MIV.
4. Verificar que todos los aditivos se encuentren en perfectas condiciones, visualizar que no presenten material particulado, cambio de color, turbidez o formación de gases.
5. Lavar con jabón y limpiar los frascos e instrumental con soluciones antisépticas antes de colocarlos en la campana.
6. Realizar la preparación de la MIV en una CFL tipo horizontal.
7. Es indispensable que el procedimiento de mezclado se lleve a cabo de un tercio a dos tercios de distancia entre el filtro HEPA y los bordes exteriores.
8. Colocar los frascos pequeños lo más cerca del filtro HEPA (Eficiencia alta de partículas del aire) y seguidos por los frascos grandes, entre ellos deberá dejarse una distancia tal que permita que todos los frascos sean bañados por el aire, esto también es para disminuir la turbulencia.
9. La superficie de trabajo se limpia con alcohol etílico al 70%, antes y después de cada preparación y cuando se derrama algún material.
10. Etiquetar la MIV e indicar las concentraciones y cantidades de cada uno de sus aditivos, así como su fecha de caducidad.
11. Rotular el contenedor de la MIV con el nombre del paciente, número de cuarto, nombre del médico que prescribe y nombre del operario que preparó la MIV.

Para el control sanitario han de tomarse muestras microbiológicas del producto terminado (cada mes), las cuales se registran y almacenan. Se verifica periódicamente el equipo de la campana de flujo laminar para asegurar su adecuado funcionamiento esto se realiza cada seis meses. (19,21)

6. ESTABILIDAD MICROBIOLÓGICA

El mantenimiento de la esterilidad es muy importante en el caso de medicamentos intravenosos principalmente por su vía de administración. La presencia de contaminación microbiana en líquidos estériles no se determina visualmente, pero el cambio de color, aparición de turbidez, material particulado o formación de gas es indicativo de una posible contaminación microbiológica.

La estabilidad de las mezclas extratemporáneas es desconocida pues son alteradas las condiciones iniciales de esterilidad de cada uno de sus aditivos, al preparar soluciones parenterales se deberán utilizar procedimientos adecuados para disminuir el riesgo de contaminación.

La preparación de MIV se realizará en una campana de flujo laminar (CFL) de tipo horizontal.

El propósito de la CFL es proveer un flujo constante de aire limpio en el área de trabajo, pasando el aire del cuarto por un filtro retenedor de bacterias, conocido como filtros HEPA (Eficiencia alta de partículas del aire).

Los filtros HEPA detienen el 99.97% de todas las partículas mayores de 0.3 μ . El movimiento del aire filtrado en la configuración del aire laminar tiene una velocidad de 30 m/min.

Antes de empezar a trabajar en la campana de flujo laminar el operario deberá lavarse bien las manos y se desinfectará con un antiséptico adecuado, además de contar con el equipo y ropa necesarios de seguridad (guantes, cubrebocas, cofía y bata). Los frascos de aditivos y líquidos IV que se han de usar en la preparación de la MIV deberán ser lavados y desinfectados previamente.

Al preparar una MIV el operario se sitúa enfrente y al centro de la cubierta de la campana, evitando las obstrucciones entre el área de trabajo y el filtro. Si la corriente de aire se bloquea desaparece la utilidad del flujo laminar. Los artículos se disponen en la cubierta de modo que se evite la turbulencia del aire, los productos pequeños han de colocarse cerca del filtro HEPA; los productos grandes más alejados. Además se deben inspeccionar para ver si son claros y no presentan grietas, pueden utilizar una luz para verificar que no contienen partículas. La iluminación debe de permitir observar el recipiente sobre un fondo claro y oscuro.

El área de trabajo en la cubierta de la campana debe estar por lo menos a 15 cm del borde delantero.

Las cubiertas de flujo aéreo laminar deben mantenerse y evaluarse periódicamente para verificar que funcionen adecuadamente, así como la velocidad del flujo aéreo laminar, dado que la disminución suele indicar que el filtro HEPA se ha obstruido, la evaluación debe realizarse cada seis meses.
(8,21)

La modificación de la temperatura y luz de almacenamiento son otros factores, así como la adición de electrólitos que también alteran en forma drástica la estabilidad de los fármacos involucrados en las MIV.

Aunque suele ser imposible prever y evitar todas las incompatibilidades que alteren la estabilidad de una MIV, se puede reducir a un mínimo su ocurrencia.

El farmacéutico debe sugerir al médico utilizar la menor cantidad posible de aditivos en las MIV, porque la cantidad de problemas potenciales aumenta a medida que la cantidad de aditivos es mayor. Los médicos deben estar concientes ante las posibles incompatibilidades y así el farmacéutico puede recomendar otros enfoques para evitar dificultades. En algunos casos las inestabilidades se pueden evitar al elegir otra vía de administración para uno o más de los aditivos o fármacos involucrados en una MIV.

En la preparación o mezclado de MIV el farmacéutico debe realizar buenos procedimientos asépticos y profesionales para disminuir el riesgo de incompatibilidades que alteren la estabilidad de las MIV. Debido a que la estabilidad de las mezclas preparadas extemporáneamente es desconocida, el uso de combinaciones de aditivos y los posibles problemas de inestabilidad serán responsabilidad del farmacéutico.

La preparación de MIV que involucren emulsiones lipídicas requieren de especial cuidado por el tipo de inestabilidades que se generan con los demás aditivos involucrados, principalmente por la ruta de administración de la MIV.

8. CONCLUSIONES

Mediante una revisión bibliográfica se conocieron los factores que afectan la estabilidad de las emulsiones lipídicas para mezclas intravenosas.

Entre los principales factores que afectan este tipo de preparaciones farmacéuticas se encuentran la temperatura, pH, la luz, así como algunas interacciones con otros aditivos de las MIV, en especial con los electrólitos y aminoácidos.

De manera muy particular se sugiere que si es necesario la administración de aquellos medicamentos o aditivos que pudieran afectar la estabilidad de MIV que contengan emulsiones lipídicas, se utilice de ser posible otra vía de administración para ellos.

De igual manera, se propone que para preparar este tipo de prescripciones sea un químico farmacéutico por ser el profesionalista ideal capaz de especificar las condiciones necesarias de preparación, almacenamiento y de administración para una MIV.

Finalmente se recomienda que todo el personal del equipo de salud que se encuentre involucrado en una MIV desde el tiempo de su preparación hasta el momento mismo de su administración, cuente con los conocimientos necesarios, la capacitación y responsabilidad adecuadas para este tipo de medicamentos, pues cualquier omisión o error en las consideraciones antes mencionadas pueden causar daños significativos en la salud del paciente.

9. BIBLIOGRAFIA

1. BROWN, Russel (et al), Total Nutrient Admixture: A review, Journal Parenteral & Enteral Nutrition, vol. 10 No. 6, 1986. Pp. 650-658.
2. CARTENSEN, J.T. Drugs Stability: Principles And Practices (Drugs & The Pharmaceutical Science V.43), Marcel-Dekker, USA, 1990, pp 9, 29-34, 113-114, 354-365.
3. CASTELLAN, Gilbert W. Fisicoquímica, 2ª ed, México, 1987, Adison-Wesley, pp. 459-467.
4. COWAN, G. y SHEETZ, W. Intravenous Hyperalimentation. Lea & Febiger, USA, 1992, pp. 17-19, 74.
5. DICKERSON N. Roland, Clinical Utility Of Intravenous Lipid Emulsion, Hospital Pharmacy, Vol 21, Jun 1986, pp.564-569.
6. FICHTELMAN, Phyllis; Intravenous Therapy, Jones & Bartlett, USA, 1990, pp 3-6.
7. GAHART L., Betty. Intravenous medications. A handbook for nurses and allied health professionals. 8th ed. Mosby Year Book, USA, 1992, pp X, 364-365, 519, 531, 584, 589, 635, 87, 92.
8. GENNARO , Alfonso, Farmacia de Remington. 17ª ed, Panamericana, Argentina, 1987, pp 2092-2105.
9. JEPSON, R.I. and TENGBORN, H.J. One week's stability of TPN mixtures in plastic bags , Clinical Nutrition, 1987, Vol 6, pp. 155-160.
10. JIRGENSONS, B. Compendio de química coloidal, Continental, México, 1975, pp. 419-433.

11. JIMENEZ TORRES, N.V. Mezclas intravenosas y nutrición artificial. 2ª. ed., Ed. Valencia, España, 1983, pp.1-6.
12. LAIDLER, Keith, MEISSER, John. Fisicoquímica, México, 1997, CECSA, pp. 854-855, 862-863.
13. MARTIN N., Alfred (et al) Physical Pharmacy (Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Science), Lea & Febiger, USA, 1983. pp 527-542.
14. NEWTON, David, Physicochemical Determinants Of Compatibility And Instability In Injectable Drugs Solution And Mixtures, Am.J.Hosp. Pharm. Vol 35, Oct, 1978, pp 1213-1227.
15. Remington 'S Pharmaceutical Science, 17th ed. USA, 1985, pp 281-282, 317-328, 1451-1458.
16. REYES HIDALGO, Eduardo R. Principios De Nutricion Intravenosa. Ed. Francisco Mendez Otero, Mexico, 1979, pp 63-67, 95-99, 105122 y 188-211.
17. ROSENSTEIN, Emilio. Diccionario De Especialidades Farmaceuticas, 40ª ed. Ed. PLM, México, 1994, pp 594-595, 960-962.
18. SHAW, D. I. Introducción a la Química y superficie de coloides. Alhambra. Mexico, 1980, pp 64-65, 83-91, 240-246.
19. STELLA VALENTIN, J. Chemical and physical bases, determining the instability and incompatibility of formulated injectable drug, Journal of Parental Science and Technology, Vol. 40, No. 4, Jul-Aug, 1986, pp 142-159.
20. The United States Pharmacopeia USP XXI/NFXVI, 16th ed. USP Convention. USA, 1994, pp 1344-1353.

21. VILLAZON A. y ARENAS, H. Nutrición enteral y parenteral. Interamericana-McGraw-Hill, México, 1993, pp 66-74, 89-92.

22. WILKINSON J.B., MOORE R.J. Cosmetología de Harry . Díaz de Santos S.A. España, 1990, pp 807-837.

23. TRISSEL, Laurence A. Handbook on injectable drugs. 6th ed. American Society of Hospital Pharmacists, USA, 1991, pp. 885, 959.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

JURAMENTO PROFESIONAL DEL FARMACEUTICO

Juro dedicar mi vida profesional al servicio de la humanidad por medio de la profesión farmacéutica.

Tendré en cuenta el bienestar de la humanidad y el alivio de sus sufrimientos por encima de cualquier otra cosa.

Usaré mis conocimientos y mi habilidad como mejor pueda para servir al público y a los demás profesionales de la salud.

Haré todo lo que pueda para mantenerme al día con respecto a las novedades y progresos de mi profesión, y para mantener la competencia profesional en mi profesión de farmacéutico.

Cumpliré las leyes que rigen la práctica de la farmacia y trataré de que otros las cumplan.

Mantendré las normas más elevadas de la conducta moral y ética.

Todo esto lo juro por mi propia voluntad y con pleno conocimiento de la confianza y responsabilidad que el público ha depositado en mí.

Juramento del Farmacéutico Norteamericano.
Remington Farmacia