

69



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

DETERMINACION DE LOS PUNTOS EUTECTICOS Y DE FUSION DE LOS PRODUCTOS ONCOLOGICOS LIOFILIZADOS: CISPLATINO, CARBOPLATINO Y VINCRISTINA POR MEDIO DE RESISTIVIDAD.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

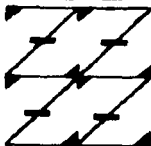
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

JOSE FRANCISCO TAPIA GONZALEZ

ASESOR: M. EN C. PATRICIA PARRA CERVANTES

U N A M
F E S
Z A R A G O Z A



LO HUMANO EJE
DE NUESTRA REFLEXIÓN

MÉXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



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.

A DIOS:

POR TODO..... TODO LO QUE ME HA DADO EN LA VIDA Y POR HABERME PERMITIDO LLEGAR A CULMINAR UNO DE MIS MAYORES ANHELOS.

A MIS PADRES:

MARIA LUISA Y ERNESTO

POR SU CARIÑO Y APOYO, HOY MAS QUE NUNCA LE DOY GRACIAS A DIOS POR SER SU HIJO Y POR TODO LO QUE SIGNIFICAN PARA MI, ADEMAS DE HABERME DADO LA MEJOR DE LAS HERENCIAS.

A MI ESPOSA:

A TI ISABEL

CON AMOR, CARIÑO Y ADMIRACION A TU FORTALEZA COMO MUJER; ADEMAS DE TODA TU COMPRESION EN LOS MOMENTOS MAS DIFICILES, TE AMO.

A MIS HIJOS:

DIANITA Y JOSE FRANCISCO

POR QUE SON LA INSPIRACION DE MIS ANHELOS Y METAS EN LA VIDA, ADEMAS DE ENSEÑARME A DISFRUTAR Y COMPARTIR LOS MOMENTOS MAS FELICES DE MI VIDA.

A MIS HERMANOS:

ALBERTO, SALVADOR, SAGRARIO Y GERMAN

POR SU CARIÑO Y AYUDA, Y POR TODOS LOS RECUERDOS QUE ME LLEVARAN A QUERERLOS POR SIEMPRE.

A MIS PROFESORES:

CON GRAN RESPETO Y ADMIRACION, UN RECONOCIMIENTO POR SU AYUDA EN MI FORMACION PROFESIONAL.

AGRADEZCO A LA PROFESORA **PATRICIA PARRA CERVANTES**, POR TODA SU PACIENCIA EN LA REALIZACION DEL PRESENTE TRABAJO.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CON ADMIRACION A TODOS MIS JEFES:

POR COMPARTIR SU EXPERIENCIA, SUS CONSEJOS Y PACIENCIA; QUE HA SIDO LA BASE PARA MI FORMACION LABORAL.

A MIS COMPAÑEROS DE LABORATORIOS COLUMBIA:

POR QUE MAS QUE COMPAÑEROS, HAN SIDO VERDADEROS AMIGOS; GRACIAS POR LA AYUDA EN ESTE TRABAJO.

A MIS AMIGOS DE TODA LA VIDA:

POR SU AMISTAD INCONDICIONAL, POR SER PARTE DE LO MAS BONITO DE MI VIDA.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE

INTRODUCCION	1
1. FUNDAMENTACION TEORICA	3
1.1. LIOFILIZACION	3
1.2. HISTORIA DE LA LIOFILIZACION	4
1.3. PRINCIPIOS DE LIOFILIZACION	4
1.3.1. EL PRECONGELAMIENTO	5
1.3.1.1. DIAGRAMA DE FASES	9
1.3.1.2. CLASIFICACION DE LOS EQUILIBRIOS SOLIDO-LIQUIDO DE DOS COMPONENTES.	13
1.3.1.3. RESISTENCIA ELECTRICA	18
1.3.2. SECADO PRIMARIO	19
1.3.3. SECADO SECUNDARIO	21
1.4. EQUIPOS DE LIOFILIZACION	21
1.4.1. CAMARA DE LIOFILIZACION	22
1.4.2. SISTEMA DE REFRIGERACION	23
1.4.3. SISTEMA DE VACIO	24
1.4.4. SISTEMA DE TAPONADO	25
1.4.5. SISTEMA DE ESTERILIZACION DE CAMARA	25
1.4.6. PANEL DE CONTROL	25

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.	PROPIEDADES DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS	27
2.1.	CISPLATINO	27
2.2.	VINCRISTINA	30
2.3.	CARBOPLATINO	34
3.	PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA	36
4.	OBJETIVOS	37
5.	HIPOTESIS DE TRABAJO	38
6.	PARTE EXPERIMENTAL	39
6.1.	MATERIALES Y EQUIPO	39
6.2.	DIAGRAMA	41
6.3.	PROCEDIMIENTO	42
6.4.	CONSIDERACIONES A LA PARTE EXPERIMENTAL	43
7.	RESULTADOS	44
8.	ANALISIS DE RESULTADOS	74
9.	CONCLUSION	80
10.	RECOMENDACIONES	81
	ANEXOS	82
11.	BIBLIOGRAFIA	86

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En estos tiempos el hablar de cáncer, es considerar una enfermedad que ha dejado secuelas en individuos, familias y sociedades, tanto sentimentales como económicas; hablar de porcentajes de muertes por esta enfermedad es sin duda un análisis para obligarnos como farmacéuticos a dar una atención especial en la que a nosotros corresponde en la manufactura de medicamentos para estos casos, siguiendo los estándares desde su desarrollo, hasta la producción industrial de estos.

La proliferación de enfermedades cancerosas ha obligado a investigar y desarrollar principios activos oncológicos (como el Cisplatino, Vincristina y Carboplatino) más específicos y menos tóxicos en su empleo, que requieren a su vez de un desarrollo tecnológico para transformarlo en el medicamento esperado por el consumidor. Muchos de los principios activos oncológicos por su toxicidad son administrados en gran parte por vía intravenosa, pero presentan también poca estabilidad en solución, lo que obliga a desarrollar estos en una forma farmacéutica que brinde en forma general la estabilidad del producto y posteriormente su fácil manejo y administración, **La Liofilización**, es un proceso que basa su principio en la sublimación del agua de una solución previamente enfriada, (precongelamiento 1ra. Etapa) hasta su solidificación (punto eutéctico) y posteriormente variando las condiciones de temperatura y presión, se logra pasar del estado sólido al vapor del agua (Secado primario o sublimación 2da. Etapa) y por último el paso del agua de su estado líquido al vapor (secado secundario o evaporación 3ª Etapa) después de ser incrementada la temperatura del producto por encima de los 0 °C, es importante mencionar que cualquier variación que provoque la presencia del estado líquido (punto

de fusión durante el secado primario o que no sea logrado el eutéctico), hace poco estable el sistema y por lo tanto puede obtenerse un producto con baja concentración, difícil redisolución y mala imagen.

El conocer tanto la temperatura o punto eutéctico y de fusión por medio de resistividad constituyó la base para la optimización de los procesos de liofilización de los productos oncológicos liofilizados Cisplatino, Carboplatino y Vincristina, con el fin de obtener productos estables.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1. FUNDAMENTACION TEORICA

1.1. LIOFILIZACION

La técnica de liofilización se ha utilizado durante muchos años en varias aplicaciones tanto en la Industria Alimenticia, como en la Farmacéutica, esta técnica es usada en particular cuando el agua (y ocasionalmente otras sustancias), puede ser removida de productos de poca estabilidad en solución o sensibles a la temperatura sin causar algún cambio notable en sus características, ejemplos de productos liofilizados son: antibióticos, cultivos bacterianos, suero, vacunas, plasma, agentes de diagnóstico, productos de biotecnología, células, tejidos y recientemente principios activos oncológicos¹.

La liofilización (del griego hecho para amar al solvente), es especialmente usada para productos inyectables, ya que en muchas ocasiones requieren de humedades residuales cercanas al 2% o menos con la finalidad de darles una mayor estabilidad durante su almacenaje y distribución. Lo que se desea conservar por lo general contiene mucha agua y esto permite que puedan llevarse a cabo fácilmente reacciones enzimáticas, de óxido-reducción, complejométricas, de cambios conformacionales, entre otros, que pueden dar lugar a alteraciones no deseadas en los productos; dichas reacciones dependen muy considerablemente de la temperatura haciendo que éstas disminuyan o incrementen su velocidad. Tomando en consideración lo anterior el proceso de liofilización lleva el producto de -35 a -50 grados centígrados disminuyendo con esto la velocidad de reacción, y posteriormente de reacción, aplicando calor y disminuyendo la presión todo bajo ciertos límites en ambas variables, puede originarse que el agua contenida en el sistema en su estado sólido (hielo) comienza a transformarse a la fase gaseosa (vapor de agua), sin pasar

por su estado líquido, a este proceso se le llama **sublimación**. Este fenómeno originará que gran parte del agua sea eliminada dando como resultado que el producto obtenido no necesite refrigeración y sea fácilmente reconstituido, ya que el solvente sublimado deja los espacios que pueden ser nuevamente ocupados.

En resumen, la liofilización es usada cuando un producto reúne uno o más de los siguientes criterios:

- ❖ Es inestable
- ❖ Es termolabil
- ❖ Es requerido con un mínimo de partículas
- ❖ Se necesita una dosis precisa del producto
- ❖ Una rápida y completa rehidratación
- ❖ El producto tiene un alto valor

Las ventajas de la liofilización por esta razón son las siguientes:

- a) Los productos termolabiles disminuyen muy considerablemente su actividad
- b) Se crea un producto con una fina estructura que contiene una infinita cantidad de poros que permiten su rápida y completa rehidratación, y
- c) Se tiene un producto con una dosificación íntegra en su contenedor final.

Las principales desventajas son:

- a) El equipo tiene un alto costo (cerca de 3 veces más que otros equipos)
- b) El consumo de energía es alto (de 2 a 3 veces más que otros métodos) y
- c) Tiempos de proceso (que van de hrs., a varios días de proceso).

1.2. HISTORIA DE LA LIOFILIZACION

El primer incidente de liofilización pudo tener lugar en los Altos Andes, cuando un Inca murió sobre la nieve. Las bajas temperaturas congelaron el cuerpo y habiendo

aire con un bajo contenido de humedad, tuvo lugar la sublimación. El sol proporciona la energía para que se diera la sublimación del hielo a vapor de agua y después de un año a dos el cuerpo fue completamente deshidratado dando la apariencia de estar vivo. La liofilización puede tomar lugar de forma natural cuando algún material es congelado en una atmósfera muy seca, pero el proporcionar aire seco en forma continua es sumamente difícil por las condiciones de esterilidad que requieren algunos productos, además en la práctica esto se puede llevar a cabo por medio de cámaras donde el producto se somete² a bajas presiones.

La liofilización inicialmente fue reportada en 1909 como un medio para la conservación de proteínas, en este proceso se usaron desecantes químicos para absorber el vapor de agua sublimado de una muestra congelada. En 1935 utilizaron un hielo refrigerado como trampa para evitar la utilización de desecantes caros. Así el proceso de liofilización se convirtió en uso industrial para la conservación de plasma de sangre, el primer escalamiento industrial fue reportado en 1940.¹

Subsecuentemente una de las mejores aplicaciones conocidas fue durante la erradicación de la viruela, alrededor del mundo durante los años 70's. Muchas de las vacunas fueron secadas por medio de liofilizaciones centrífugas. Entre 1970 y 1980, la liofilización se convirtió en un proceso maduro, y este fue aplicado a una amplia variedad de productos ya mencionados, los cuales han exigido además una regulación en función a las Buenas prácticas de manufactura y su respectiva validación.⁴

1.3. PRINCIPIOS DE LA LIOFILIZACION

El proceso de liofilización presenta tres etapas:

- ❖ El precongelamiento
- ❖ El secado primario y
- ❖ El secado secundario

1.3.1. El precongelamiento

En el precongelamiento el material que se va a liofilizar se debe enfriar en forma adecuada antes de iniciar la liofilización. El método de precongelamiento y la temperatura final del producto pueden influir en el éxito o fracaso de un proceso de liofilización.

Por lo anterior, es importante conocer el comportamiento que tiene el agua y las soluciones.

El agua es congelada cuando ésta pasa de la fase líquida a la fase sólida, así se toma en consideración la energía requerida para permitir tal transformación; las propiedades de transferencia de calor de la fase líquida y la fase sólida y los cambios estructurales con el proceso de congelamiento.

De esta manera, primero que todo se considera la naturaleza de la molécula de agua. La estructura de esta molécula es mostrada en la Fig., No. 1. Examinando la figura, ésta muestra que hay un ángulo de 105°C entre los dos átomos de hidrógeno. Este ángulo proporciona a la molécula de agua una estructura curva y un momento dipolar permanente. Las características del vapor de agua son comprendidas analizando la molécula, pero como resultado del momento dipolar, investigaciones recientes muestran la presencia de dos especies, un dímero y un trímero en la fase gaseosa. La última especie es formada como resultado del enlace entre el átomo de hidrógeno y un átomo de oxígeno adyacente. Tal unión es llamada enlace de hidrógeno o puente de hidrógeno, y tiene una energía de cerca de 5 Kcal por mol. Si se incrementa la presión de vapor y disminuye la temperatura, se formarán más enlaces o puentes de hidrógeno. Como resultado de la estructura curva y el fuerte momento dipolar, las moléculas de agua comenzarán a formar una estructura abierta. El hielo es formado cuando las moléculas de agua forman una estructura similar a la mostrada en la Figura 2; en ésta se puede entender porqué la densidad del hielo

disminuye en comparación con la del agua. Para que el proceso de congelamiento ocurra, se deberá de formar un número suficiente de enlaces o puentes de hidrógeno.⁵

La cantidad de energía que puede ser eliminada para la formación de estos enlaces es llamada **Calor de fusión**.

Para entender mejor el proceso de congelamiento, se toma en consideración lo siguiente: Se tiene un aparato que contiene un gramo de agua, este aparato esta equipado con un instrumento que adicionará o removerá una caloría por minuto al sistema. Otro instrumento detectará la formación de cristales de hielo; ahora analiza-

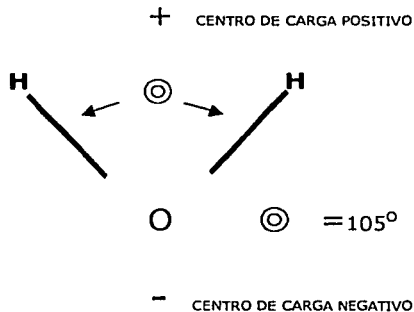
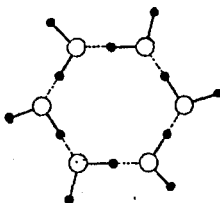


FIGURA No. 1 MOLECULA DE AGUA⁶



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

FIGURA No. 2 ESTRUCTURA APROXIMADA DEL HIELO⁶

remos que le sucederá al gramo de agua a una temperatura micral de 25°C , si a energía es removida del sistema, el resultado será mostrado en la Figura 3, el cual muestra lo siguiente:

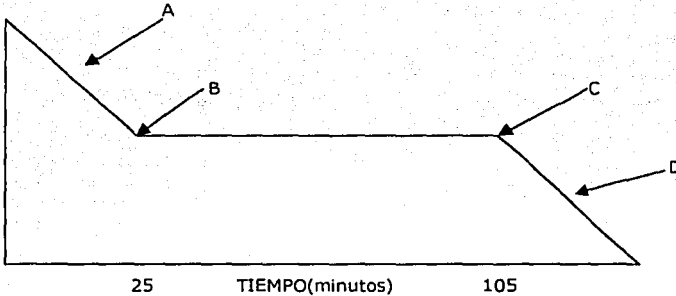


FIGURA No. 3 EFECTO DE REMOVER 1 CAL/MIN. DE UN GRAMO DE AGUA*

1. La línea A muestra que para los primeros 25 minutos, la temperatura disminuye a una velocidad de 1°C por minuto.
2. La temperatura del agua después de 25 minutos de enfriamiento fue de 0°C , y esta temperatura es representada por el punto B. B es también importante porque a este punto los primeros cristales de hielo serán detectados.
3. Además una caloría por minuto está siendo removida constantemente del agua, la temperatura del agua no cambia para este intervalo de tiempo definido por la línea B-C.
4. El hielo sólo podrá ser detectado cuando el tiempo exceda los 105 minutos (punto C), y la temperatura del hielo sea disminuida con el tiempo.

De la línea A se entiende que removiendo una caloría de un gramo de agua se reducirá un grado su temperatura. La pendiente de la línea C-D es mayor que la línea A, lo cual lleva a deducir que la energía requerida para disminuir en un grado la

temperatura del hielo es menor que la empleada para un gramo de agua. La diferencia en las pendientes son asociadas con diferencias en calores específicos entre el agua en su fase líquida y la fase sólida. En la fase sólida (hielo) pocos puentes de hidrógeno son formados y así, remover la energía será facilitada y esto se vera asociado a una disminución acelerada de la temperatura. A lo largo de la línea B-C se establece la presencia de ambas fases y la temperatura no disminuye otra vez hasta llegado el punto C. De esta forma la energía removida durante el período B-C puede se asociada con la energía requerida para la transformación de las fases o el calor de fusión. Por la medida de la longitud de la línea B-C se encuentra que 79.7 calorías fueron eliminadas antes que un gramo de agua fuera transformado del estado líquido a la fase sólida. La temperatura a la cual la fase de transformación toma lugar es conocida como la temperatura donde ambas fases están presentes.

De esta manera se entiende el papel fundamental que juega la naturaleza del agua en cuanto a sus propiedades estructurales y momento dipolares en la formación del hielo; y también el calor de fusión determinado por el número y la energía de formación de los puentes de hidrógeno. Midiendo el calor de fusión, se puede estimar que sólo el 15% de los puentes de hidrógeno están involucrados en la fusión o congelamiento del agua. Por esta razón la estructura abierta del hielo contribuye a que su densidad sea menor a la del agua.

1.3.1.1. Diagrama de fases

Un profesor de la Universidad de Yale, de nombre Joshua Lord Gibbs, desarrollo la siguiente expresión matemática entre los años 1875 y 1876:

$$F = C - P + 2$$

Donde F representa el número de variables intensivas que pueden alterarse sin que cause algún cambio en el número de fases presentes. Para entender el significado de la expresión de Gibbs, hay que considerar un solo componente en el sistema para este caso, esto permitirá eliminar los efectos por concentración y sólo considerar los efectos que la temperatura y presión tendrán sobre las fases presentes en el sistema. La Figura 4 muestra el efecto que la temperatura y presión tendrán sobre las fases presentes en un sistema de agua.⁵

Las características más significantes de la Figura 4 son:

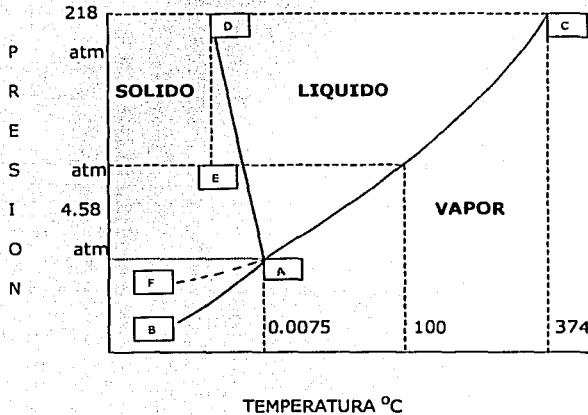


FIGURA No. 4 SISTEMA DE AGUA⁶

1. Las tres fases están presentes y las líneas AB, AC y AD son regiones donde más de una fase puede coexistir.
2. Considera un punto donde la temperatura es 100 °C, y la presión es menor a una atmósfera y mayor que 4.56 torr. En este punto sólo la fase de vapor está presente. Aplicando la ley de Gibbs, el número de componentes es igual a uno, el

número de fases presentes es 1, y entonces f es igual a 2. Para definir un punto en esta región se tiene que definir una temperatura y una presión.

3. Considerando ahora la línea AC. A lo largo de esta línea las fases líquido y vapor están presentes. La línea también indica un estado de equilibrio y la presión de vapor del agua es realmente el equilibrio; por la aplicación de la ley de Gibbs se deduce que el número de fases presentes es ahora 2 y se trata con un sistema donde f es igual a 1. Con f igual a 1, se es libre de variar cualquiera, ya sea la presión o la temperatura, pero no ambas, y se mantendrá sobre la línea AC. En otras palabras por especificación de una temperatura sobre la línea AC, le corresponde un solo valor de presión.
4. El punto A es conocido como el punto triple. Aquí las tres fases están presentes y de acuerdo a la ley de Gibbs $f=0$. Aquí no se puede cambiar la temperatura o la presión sin que alguna de estas variables afecte el número de fases presentes en este punto.
5. La línea AD es muy interesante, porque ésta muestra que incrementando la presión, disminuye el punto de fusión del hielo. En el punto E sobre la figura 4, se puede observar que a esta temperatura y presión, el sistema se encuentra completamente en la fase sólida. Por incremento de la presión se puede alcanzar la línea AD, donde están presentes las dos fases líquido y sólido.
6. El punto C es conocido como el punto crítico y representa la temperatura y la presión a la cual las fases de líquido y vapor no pueden distinguirse.
7. La línea punteada AF, representa una región donde un líquido super enfriado puede existir.
8. La parte más relevante de un sistema de agua para el proceso de liofilización, es el que está representado por la línea AB, (donde las fases de vapor y sólido están presentes). En esta región las moléculas de agua pueden pasar directamente de

la fase sólida a la fase de vapor, lo cual es conocido como SUBLIMACION. La sublimación como tal, juega un papel importante en el proceso de liofilización; Primero que todo se considera un mecanismo por el cual las moléculas de agua sean capaces de liberarse de la superficie del hielo. Las moléculas de agua están retenidas en la superficie por puentes químicos o electrostáticos. La fuerza de estos puentes depende de la interacción entre las moléculas de agua y la superficie. La figura 5 muestra que para que una molécula de agua alcance una distancia d_0 , está tendrá que adquirir una energía potencial igual a H_a y d_1 representa una distancia a la cual ésta quedará libre de las fuerzas ejercidas por la superficie.

Cuando moléculas de agua tengan un potencial de energía menor que H_a y no podrán vencer esta barrera y permanecerán sobre la superficie.

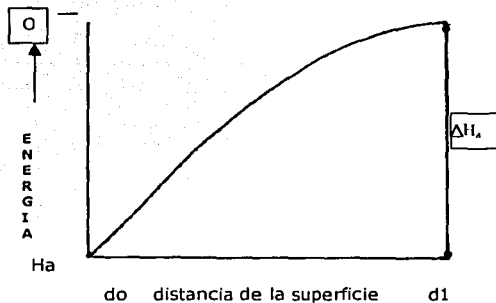


FIGURA No. 5 REPRESENTACION DE LA BARRERA ENERGETICA PARA LA SUBLIMACION DE LAS MOLECULAS DE AGUA DEL HIELO

1.3.1.2. Clasificación de los equilibrios sólido-líquido de dos componentes.

Cada diagrama de fase condensado se puede considerar compuesto de una combinación de cierto número de otros tipos simples y este tipo es el único que tiene lugar en ciertos sistemas; en otros hay una combinación de los mismos, dando un diagrama completo más complejo. En cualquier caso el significado de las relaciones de fase en un sistema es fácil de entender cuando se dispone de dos tipos de diagrama elemental.

Los sistemas de dos componentes condensados se clasifican primero según la miscibilidad de las fases líquidas, y éstas a su vez de acuerdo a la naturaleza de las fases sólidas que cristalizan desde la solución. Sobre esta base los tipos elementales son:

Clase A. Los dos componentes son completamente miscibles en el estado líquido.

- Tipo I. Los componentes puros sólo cristalizan desde la solución.
- Tipo II. Los dos constituyentes forman un compuesto sólido estable hasta su punto de fusión.
- Tipo III. Los dos componentes forman un compuesto sólido que se descompone antes de alcanzar su punto de fusión.
- Tipo IV. Los dos constituyentes son completamente miscibles en el estado sólido y por esta razón dan una serie completa de soluciones sólidas.
- Tipo V. Los dos constituyentes son parcialmente miscibles en el estado sólido y forman soluciones sólidas estables.
- Tipo VI. Los dos constituyentes forman soluciones sólidas que son estables únicamente hasta la temperatura de transición.

Clase B. Los dos componentes son parcialmente miscibles en el estado líquido.

Tipo I. Los componentes puros sólo cristalizan desde la solución.

Clase C. Los dos componentes son inmiscibles en el estado líquido.

Tipo I. Los componentes puros cristalizan sólo desde la solución.

De todos estos sistemas sólo será tratado el correspondiente a la clase A, tipo I, que es el diagrama del eutéctico simple.

Diagrama eutéctico simple.

Los sistemas condensados de dos componentes que pertenecen a esta clase tienen un diagrama general cuyo aspecto se muestra en la figura 6. Se caracterizan por el hecho de que los constituyentes A y B son completamente miscibles en el estado líquido, y tales soluciones dan sólo fases sólidas puras A y B. En esta figura los puntos D y E son los de fusión de A y B puros respectivamente. La línea DG da las concentraciones de las soluciones saturadas con A a temperaturas comprendidas entre D y F, o los puntos de congelación de las soluciones que dan una fase sólida A. Análogamente, la línea EG da las concentraciones de las soluciones saturadas con el sólido B a temperaturas comprendidas entre E y F. En G la solución es saturada en A y B, esto es, las tres fases se hallan en equilibrio. Se deduce, por lo tanto, que las líneas DG y EG representan equilibrios bifásicos monovariantes, mientras que G es un punto invariante, en el cual la temperatura F y la composición C de la solución debe permanecer constante en tanto coexistan las tres fases. La temperatura puede hacerse descender debajo de F sólo cuando una de las fases ha desaparecido y por enfriamiento ulterior la solución se encuentra saturada. En otras palabras, en F la solución G debe solidificar completamente, y es por tanto la temperatura mínima en la cual existe una fase líquida en el sistema A-B; debajo de ésta, el sistema es completamente sólido. La temperatura F es la eutéctica y C y G son la composición y el punto eutéctico.

Encima de las líneas DG y GE se encuentra el área en la cual la solución se halla no saturada o existe el fundido. En ella sólo hay una fase presente y el sistema

tanto la temperatura como la composición. El significado de las porciones restantes del diagrama puede hacerse más claro al considerar la conducta por enfriamiento de varias mezclas de A y B. Tomemos primero una mezcla de composición global a , si se calienta hasta el punto a''' se obtiene una solución no saturada. Al enfriar esta solución hasta el punto a'' se obtiene x'' . En este punto la solución está saturada con A; o en otras palabras a'' es el punto de congelación de la solución a la temperatura x'' . A medida que continúa el enfriamiento sigue separándose A, y la composición de la solución saturada cambia según la línea $a''G$. Así, a una temperatura tal como la x' el sólido A está en equilibrio con la solución saturada de composición y' , y así sucesivamente. Puede verse, por esa razón, que para una composición global que queda en el área DFG el sólido A está en equilibrio con diversas composiciones de la solución dada por la curva DG en cada temperatura. Sin embargo, a la temperatura F aparece otra fase sólida, B, y el sistema se vuelve invariante. Al extraer calor A y B cristalizan desde la solución saturada en la relación fija, C, y la cristalización continúa hasta que la solución ha solidificado completamente. Una vez que este proceso está completo y no queda sino una mezcla sólida de A y B, el sistema se vuelve monovariante, y el enfriamiento sigue debajo de F en el área FACG de coexistencia de los dos sólidos A y B.

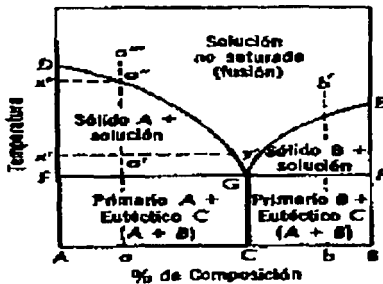
La inspección del área sólida FACG en el microscopio revelaría que está constituida por cristales relativamente grandes de A que han tenido una oportunidad para crecer, desde la temperatura x'' , a una menor de F, y hay también una mezcla íntima de cristales más finos de A y B que cristalizan en la proporción C definida a una temperatura F. Los cristales mayores de A, se llaman primarios, porque son los primeros en aparecer. El área FACG debe marcarse por esa razón como conteniendo cristales primarios de A en una mezcla de eutéctico íntima de cristales de A y B.

Análogas consideraciones aplicadas a las composiciones globales que quedan entre C y B, tal como b , por ejemplo, muestran que un área EFG del sólido B está en equilibrio con las soluciones saturadas a lo largo de EG. A la temperatura F aparece el sólido B, el sistema se hace invariante, y así permanece hasta que la solución solidifica en G. Una vez que la solidificación es completa, la mezcla pasa dentro del área FBCG donde el constituyente primario B y la mezcla eutéctica de composición global C se hallan presentes. Finalmente, enfriando una mezcla de composición C no obtendremos ningún sólido hasta llegar al punto G, en el cual aparecen simultáneamente A y B, y el sistema solidifica a temperatura constante para producir únicamente la mezcla eutéctica. En este sentido, la composición C se comporta como una sustancia pura durante la solidificación. Sin embargo, el resultado no es un solo sólido sino una mezcla de dos.

Una vez que disponemos del diagrama de fases tal como el de la figura 6, para un sistema binario, es posible especificar las condiciones bajo las cuales se obtienen las fases sólidas particulares y describir el comportamiento de una mezcla global dada al enfriarse. Así se puede ver que la separación de A puro tiene sólo lugar en las mezclas que quedan dentro del área DFG entre las temperaturas D y F. Análogamente, B puro se obtiene sólo en el área EFG a partir de composiciones globales que quedan entre C y B, y únicamente entre las temperaturas E y F. La proporción de sólido en la solución saturada para cada temperatura se estima desde el diagrama. Para una composición global a a la temperatura x' , la distancia $x'a'$ es una medida de la cantidad de solución saturada de composición y' , mientras que la distancia $a'y'$ nos da la cantidad de sólido A presente en la mezcla. Por lo tanto, la relación $x'a'/a'y'$ es también la razón en peso y'/A , si la composición se expresa en porcentaje en peso, o molar si así viene expresado la composición de A y y' . Con

estas relaciones y cualquier peso global es posible calcular el rendimiento de la fase sólida que se desea para una temperatura dada¹⁷.

**FIGURA No. 6
DIAGRAMA
EUTECTICO SIMPLE¹⁷**



Para la realización del secado durante un proceso de liofilización es de suma importancia conocer las temperaturas eutécticas y de fusión bajo la cual se rige el sistema de dos o más componentes, ya que el hecho de tener presente la fase líquida no permitirá llevar a cabo el proceso de sublimación, que depende en todos los sentidos estar por debajo de la temperatura T (cuando todo el sistema de dos o más componentes esta en la fase sólida).

Existen 4 métodos para la determinación del punto eutéctico en un sistema de dos o más componentes: ^{6 y 11}

- Medida de la resistencia eléctrica de una muestra durante su congelamiento y recalentamiento.
- Análisis Térmico Diferencial (DTA), Este método mide y compara el curso de la temperatura entre la muestra y una sustancia control usualmente durante el recalentamiento.
- Escaneo de diferenciales calorimétricas (DSC). Este método mide los

diferentes calentamientos comunes con subidas y bajadas de una muestra y la compara el mismo tratamiento a una sustancia de comparación.

- El análisis cryo-microscópico. Este microscopio permite observar la formación de cristales y su solución durante el enfriamiento y liofilización respectivamente.

1.3.1.2. Resistencia Eléctrica

Una solución de dos o más componentes tiene en su composición entidades cargadas en completa libertad llamadas iones, las cuales pueden transportar una corriente de electrones (corriente eléctrica), en un campo con diferencia de potenciales. A medida que se disminuye la temperatura, esta libertad ionica va disminuyendo por su inmovilización que se da en el estado sólido y que se llamada **resistividad**; esto significa que cuando se da el paso de un estado líquido con un sistema de dos o más componentes a un estado sólido se incrementa considerablemente su resistividad a la corriente eléctrica, determinándose de esta forma su eutéctico.

Por otro lado, ocurre lo contrario cuando este mismo sistema es calentado de un estado sólido, a medida que van apareciendo los primeros indicios de líquido, nuevamente la resistividad disminuye y la conductividad aumenta, esto es llamado punto de fusión.

Es importante hacer notar que la cantidad de calor desplazado para solidificar un sistema dos o más componente (punto eutéctico), no es el mismo que se necesita para poderlo transformar nuevamente a su fase líquida (fusión), y esto por lo tanto generalmente ocurre a una temperatura diferente a la eutéctica.'

1.3.2. SECADO PRIMARIO

Una vez congelado el producto, se establecerán las condiciones específicas para cada sistema mediante las cuales el hielo puede removerse del producto por medio del fenómeno de sublimación, que dará un producto seco con una muy baja humedad, y con porosidades que permitirán su fácil reconstitución. Para esto se requiere un control muy cuidadoso de los dos parámetros más importantes en la liofilización. La presión y la temperatura. La velocidad de sublimación del hielo de un producto congelado depende de la presión de vapor del producto y la presión de vapor depende de la temperatura.

Es extremadamente importante que la temperatura a la cual el producto se va a liofilizar este por encima de su punto eutéctico y de fusión para evitar la descomposición cristalina, además de lo anterior la presión de vapor del sistema deberá encontrarse de tal manera que ésta de por sí sola corresponda a una temperatura muy cerca de aquella. (Ver tabla No. 1)⁷.

**TABLA No. 1
PRESION DE VAPOR DEL HIELO (TORRICELLI)**

TEMP. C	0	2	4	6	8
90	0.00007	0.000048	0.000033	0.000022	0.000015
80	0.0004	0.00029	0.0002	0.00014	0.0001
70	0.00194	0.00143	0.00105	0.00077	0.00056
60	0.00808	0.00614	0.00404	0.00349	0.00261
50	0.02955	0.023	0.0178	0.0138	0.0106
40	0.0966	0.0768	0.0609	0.0481	0.0378
30	0.2859	0.2318	0.0178	0.1507	0.1209

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TEMP. C	PRESION		TEMP. C	PRESION		TEMP. C	PRESION		
	HIELO	AGUA		HIELO	AGUA		HIELO	AGUA	
-29	0.317	-21	0.705	-15	1.241	1.436	-7	2.537	2.715
-28	0.351	-20	0.776	-14	1.361	1.56	-6	2.765	2.931
-27	0.389	-19	0.854	-13	1.49	1.691	-5	3.013	3.163
-26	0.43	-18	0.939	-12	1.632	1.834	-4	3.28	3.41
-25	0.476	-17	1.037	-11	1.785	1.987	-3	3.568	3.673
-24	0.526	-16	1.132	-10	1.95	2.149	-2	3.88	3.956
-23	0.58	-15	1.241	-9	2.131	2.326	-1	4.217	4.258
-22	0.64	-14	1.361	-8	2.326	2.514	0	4.579	4.579

Es importante el tipo de sistema liofilizado que se va a utilizar, el manejo de la temperatura y presión deben dar las condiciones necesarias para facilitar el flujo libre de las moléculas de agua del producto, aquí el sistema de vacío, y el condensador juegan un papel muy importante por lo ya dicho para el primero y porque el segundo captará todo el vapor de agua generado, siempre tomando en consideración que la temperatura de éste último (condensador) será inferior a la del vapor para que pueda darse la diferencia de presión de la matriz y del que quede atrapado en el condensador, y así ser captado. Así de esta forma el sistema de vacío remueve todos los gases no condensables y el condensador atrapa los gases no condensables como las moléculas de agua.

El tercer componente secuencial para el sistema de liofilización, es la energía que se proporciona en forma de calor. Se requiere diez veces más energía para sublimar un gramo de agua del estado congelación al estado gaseoso, que la requerida para congelar un gramo de agua. Por lo tanto, si los dos anteriores requerimientos se proporcionan en forma adecuada, se puede aplicar calor al producto para facilitar la salida de agua en forma de vapor del producto congelado, sin embargo, el calor proporcionado debe controlarse cuidadosamente debido a que si se aplica mayor calor del que el sistema de enfriamiento (condensadores) puede manejar, el producto se calentará y el sistema estará en riesgo.

En la actualidad algunos equipos cuentan con sistemas gráficos que monitorean las condiciones del proceso, en éstos puede identificarse el término del secado primario, ya que en la primera etapa por ejemplo, el condensador partiendo de una temperatura inicial durante la optación de vapor de agua incrementará su temperatura y a medida que esta nuevamente tienda a alcanzar la inicial, se podrá concluir que el sistema dejó atrás la sublimación, dando por terminado, el secado primario.

1.3.3. SECADO SECUNDARIO

Después del secado primario, se ha desplazado del producto todo el hielo de sublimación, todavía esta presente en él una humedad residual que puede ser del 7 al 8%, por lo que es necesario continuar el secado a una temperatura más alta para reducir ésta a las concentraciones óptimas. El secado secundario se continúa normalmente a temperaturas mayores a las ambientales, pero que son compatibles con la sensibilidad del producto y dando la libertad al sistema de vacío de dar su máxima capacidad para forzar la salida del agua.

El secado secundario se lleva a cabo en un lapso de tiempo que va de una tercera parte a la mitad del tiempo utilizado para el secado secundario.

El término del proceso se puede determinar midiendo que no existan variaciones de presión considerables en la presión del sistema, cuando éste se apague, o simplemente por las especificaciones del producto en cuanto al porcentaje de humedad.

1.4. EQUIPOS DE LIOFILIZACION

En la actualidad varias marcas de equipos ofrecen opciones en cuanto a capacidad, sistema de monitoreo de proceso, software para validación y otros tantos servicios más; pero los componentes principales de un equipo de liofilización son los siguientes:

- ❖ Cámara de liofilización
- ❖ Sistema de refrigeración
- ❖ Sistema de vacío
- ❖ Sistema de taponado
- ❖ Sistema de esterilización de cámara
- ❖ Panel de control

1.4.1. CAMARA DE LIOFILIZACION

Los equipos actuales cuentan en forma general de cámara de liofilización sanitarias construidas en acero inoxidable de grueso calibre capaz de resistir

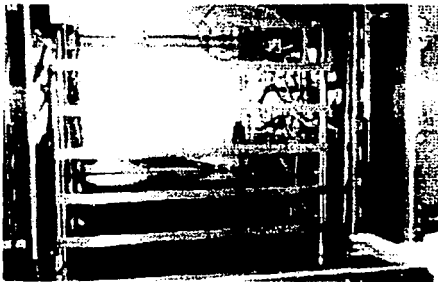


FIGURA No. 7
CAMARA DE LIOFILIZACION CON SISTEMA DE CONDENSAACION INTEGRADO

condiciones drásticas de bajas y altas presiones (de 50 micrones de vacío durante el proceso de sublimación, hasta 121 libras de presión durante la esterilización de la cámara). La cámara esta compuesta de acuerdo a su capacidad por varias placas de acero por las cuales se hace pasar en su interior el líquido de intercambio térmico, dándose así el control de la temperatura del producto que es colocado sobre éstas; también los equipos modernos han sido diseñados de tal manera que se cuenta con sensores (termopares) en el interior de la cámara para medir las condiciones de temperatura del producto durante el proceso de liofilización; existen dos tipos de cámara de liofilización: aquellas que tienen en su interior el sistema de condensación del vapor del solvente generado de la sublimación (Fig. No. 7) y otras que lo tienen en forma independiente (Fig. No. 8). Por otro lado la cámara cuenta con una bomba o sistema de vacío para reducir la presión interior en la cámara, además tiene adaptado un sistema neumático o hidráulico para el cierre de los frascos viales.



FIGURA No. 8 SISTEMA DE CONDENSACION INDEPENDIENTE A CAMARA DE LIOFILIZACION

1.4.2. SISTEMA REFRIGERACION

El sistema de refrigeración tiene dos funciones fundamentales, realizar el enfriamiento-calentamiento del producto durante el proceso de liofilización manejando temperaturas de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ y para el enfriamiento de los condensadores, que como ya se comentó capturan el vapor del solvente generado durante la liofilización, para que se de esto la temperatura del condensador siempre deberá ser inferior a la del producto durante la sublimación, de esta forma esta parte del sistema de refrigeración manejará temperaturas que van de los -50 a $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Los sistemas de condensación integrados a las cámaras, tienen la ventaja de ser mas eficientes ya que se encuentran cerca de la fuente de vapor, para el caso de los sistemas de condensación independiente esto constituye una desventaja ya que el

vapor tiene que migrar de la cámara al condensador por medio de un conducto que puede provocar en algunos casos la saturación de la cámara en la etapa de mayor generación de vapor; la ventaja de los sistemas de condensación independientes es que se puede aislar en caso necesario (ejemplo cuando se requiere de algún ajuste del equipo), ver FIG. No. 9.

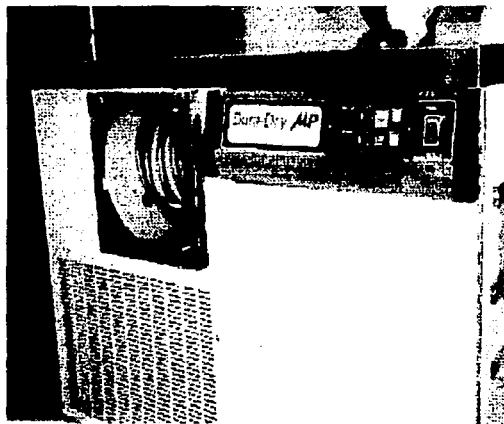


FIGURA No. 9 SISTEMA DE CONDENSACION INDEPENDIENTE A CAMARA DE LIOFILIZACION

1.4.3. SISTEMA DE VACIO

El sistema de vacío es el encargado de mantener constante la presión de vapor de la cámara de liofilización durante el proceso, esto se logra mediante bombas o sistemas de vacío de alta capacidad, la regulación de vacío es llevada a cabo mediante la entrada intermitente de aire o algún gas inerte como ya se menciono.

1.4.4. SISTEMA DE TAPONADO

Para realizar el cierre de los frascos viales del producto en el interior de la cámara, mediante un sistema que puede ser hidráulico o neumático, se levanta la primera placa de abajo hacia arriba, con esto la presión ejercida de la placa inferior sobre la superior hace que los tapones de los viales sean introducidos, posteriormente la segunda presionará a la tercer placa y así sucesivamente.

1.4.5. SISTEMA DE ESTERILIZACION DE LA CAMARA

Las cámaras de liofilización están adaptadas a un sistema de generación de vapor limpio o algún otro medio para llevar a cabo su esterilización al término de cada ciclo, esto es fundamental para mantener el control de la contaminación microbiológica.

1.4.6. PANEL DE CONTROL

Mediante el panel de control se puede monitoriar las condiciones del proceso como lo son: la presión de la cámara, la temperatura de producto, de condensadores, del líquido de intercambio térmico en placas; además ya en muchos equipos se puede mostrar gráficamente las condiciones del proceso, otros equipos cuentan con programadores electrónicos para almacenar la información de las condiciones de proceso un producto en particular, ver FIG. No. 10.

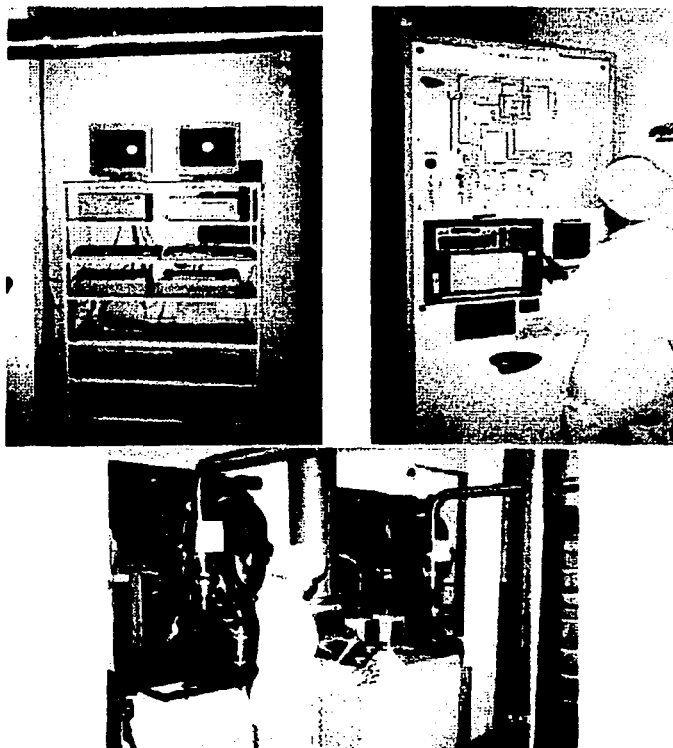


FIGURA No. 10 DIFERENTES PANELES DE CONTROL DE EQUIPOS DE LIOFILIZACION

a. Mediante computadora b y c. Mediante programas ya integrados en los equipos

2. PROPIEDADES DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

2.1. CISPLATINO

CDDP; Cisplatino; DDP; CIS DDP; NSC-119875, Sal de Peyranen; Diamino Dicloro platino; Cis-Diamino dicloro Platinum, es un complejo metálico que tiene en la parte central un átomo de platino rodeado por dos átomos de cloro y dos moléculas de amino en posición cis. Es un polvo amarillo el cual se descompone a 270 °C; soluble en agua 0.253 g/100 g a 25 °C, cambia lentamente a la forma trans en solución acuosa, es insoluble en los solventes mas comunes; es soluble en DMF(Dimetilformamida). La LD₅₀ in cerdos de guinea es de 9.7 mg/kg.

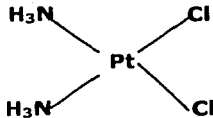


FIGURA No. 11 MOLECULA DE CIS-PLATINO¹⁷

Compatibilidades. El cisplatino es incompatible con el bisulfito de sodio; ya que este lo degrada antes de ser administrado en una solución; además, la metoclopramida y el metabisulfito de sodio inactivan totalmente en cerca de 30 minutos una concentración con una concentración terapéutica equivalente. También tiene una clara inestabilidad al estar en contacto con aluminio metálico, esto se observa por la reacción inmediata que genera gas y un precipitado negro. (platino metálico).

Estabilidad en solución. Soluciones de Cisplatino en combinación con cloruro de sodio al 0.9% son estables a temperatura ambiente por 24 horas

aproximadamente; Pero soluciones de cisplatino con estas características, deben ser almacenadas protegiéndolas de la luz. Esta solución no es recomendable almacenarla en refrigeración, ya que esto puede ocasionar la precipitación del activo.

Es inestable en combinación con Bicarbonato de sodio, pero la presencia de glucosa o manitol en solución no afectan su estabilidad.

Se recomienda que los preparados de Cisplatino a ser administrados, vayan acompañados con manitol (para minimizar su nefrotoxicidad) y sulfato de magnesio (para prevenir la hepomagnesemia), además puede usarse glucosa (5%) o cloruro de sodio (0.9%); esta solución deberá tener una concentración de 50 a 200 microgramos de cisplatino por mililitro, y deberá ser usado dentro de las 48 horas posteriores a su preparación, además de ser almacenado en bolsas de cloruro de polivinilo a 25°C aproximadamente.

Cisplatino. Absorción, destino y excreción.

El cisplatino no es efectivo cuando se administra por vía oral. Luego de la administración rápida por vía intravenosa, empleando las dosis habituales, el fármaco tiene una vida media de 58 a 73 horas. La vida media del fármaco es mayor en pacientes que reciben dosis altas de cisplatino. Más del 90% del cisplatino que se encuentra en la sangre está unido a las proteínas plasmáticas. Se detectan concentraciones altas de cisplatino en riñón, hígado, intestino y testículos, pero la penetración en el SNC es escasa. Sólo una pequeña proporción del fármaco se excreta por el riñón durante las primeras 6 horas; después de 5 días, hasta el 43% de la dosis administrada se recupera en la orina. Cuando se administra por infusión en lugar de una inyección rápida, la vida media en plasma es más corta y la cantidad del principio activo excretada es mayor. La excreción biliar o intestinal parece ser mínima.

Preparado, dosificación y vía de administración. El cisplatino (PLATINOL) se presenta como un polvo liofilizado y en solución (1mg/ml) para uso inyectable.

Cuando se emplea como fármaco único para tumores de ovario, la dosis intravenosa habitual es de 100 mg/m², administrada una vez cada 4 semanas. Recientemente se han empleado dosis diarias de 40 mg/m², durante 5 días consecutivos junto con ciclofosfamida, para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario avanzado. En quimioterapia, con frecuencia el cisplatino se utiliza en combinación con otros fármacos y en estos casos la dosificación generalmente se reduce a 50 mg/m² una vez cada 3 semanas (cuando se administra junto con doxorubicina o ciclofosfamida para neoplasias de ovario) o a 20 mg/m² diarios durante 5 días consecutivos, cada 3 semanas (cuando se usa en combinación con bleomicina y vinblastina para tumores de testículo). Para prevenir la toxicidad renal se recomienda la hidratación del paciente mediante la infusión de 1 a 2 litros de líquido antes del tratamiento. Luego se diluye la cantidad apropiada de cisplatino en una solución de dextrosa, solución fisiológica y manitol, que se administra por vía intravenosa durante un período de 6 a 8 horas. Para las 24 horas posteriores se recomienda no emplear agujas u otro equipo que contengan aluminio en la preparación o en la administración del fármaco.

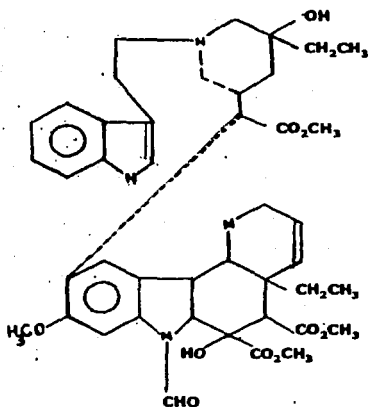
Usos terapéuticos y toxicidad clínica. El tratamiento quimioterapéutico combinado con cisplatino, bleomicina y vinblastina lleva la curación del 85% de los pacientes con cáncer testicular, no seminomatoso, avanzado. Este fármaco también ha resultado beneficioso para el carcinoma de ovario, en particular cuando se le emplea justamente con ciclofosfamida o doxorubicina. El cisplatino da lugar a respuestas reproducibles en el cáncer de vesícula, cabeza y cuello y de endometrio, en el carcinoma de las células pequeñas del pulmón, en linfomas y en algunas neoplasias de la infancia. Resulta interesante que también tenga capacidad para sensibilizar las células a los efectos citotóxicos de la radioterapia.

La nefrotoxicidad inducida por el cisplatino ha sido ampliamente neutralizada por el empleo rutinario de la hidratación y diuresis. Sin embargo, la diuresis no modifica la ototoxicidad que se manifiesta por pérdida de la audición para las altas frecuencias (4.000 a 8.000 Hz). La ototoxicidad puede ser unilateral o bilateral, tiende a ser más frecuente y más grave cuando se repiten las dosis y puede ser más pronunciada en niños. Resulta interesante señalar que la fosfomicina, un antibiótico antibacteriano, muestra una acción protectora contra la ototoxicidad inducida por el cisplatino. En casi todos los pacientes se presentan náuseas y vómitos que en general pueden ser controlados con agentes antieméticos. En dosis altas, el cisplatino produce neuropatía periférica que empeora después de que se ha descontinuado el tratamiento. Puede presentarse una mielosupresión leve a transitorias. Son frecuentes las alteraciones electrolíticas que incluyen hipomagnesemia, hipopotasemia e hipofosfatemia. Se ha informado del desarrollo de hipocalcemia y de tétanos como signo secundario de la hipomagnesemia, por lo que se recomienda, como control de rutina, medir la concentración de iones Magnesio en plasma. También se han observado manifestaciones como hiperuricemia, convulsiones, anemia hemolítica y alteraciones cardíacas. Reacciones de tipo anafiláctico caracterizadas por edema facial, broncoconstricción, taquicardia e hipertensión pueden presentarse pocos minutos después de la administración del fármaco, y pueden ser tratados mediante inyección de adrenalina y con corticosteroides o antihistamínicos¹⁸.

2.2. VINCRISTINA

Sulfato de Oxovincalécoblastina; Sulfato de Leurocristine; NSC-67574; Sulfato de Vincristina.

Polvo ligeramente amarillo, inodoro, muy higroscópico, polvo amorfo o cristalino. Pérdida al secado no más de 12%. Es soluble en una proporción 1 a 2 en agua y de 1



VINCRISTINA

FIGURA No. 12 MOLECULA DE VINCRISTINA¹⁷

a 30 en cloroformo, es ligeramente soluble en alcohol etílico y prácticamente insoluble al éter. Una solución al 0.1% en agua tiene un pH de 3.5 a 4.5. Su almacenamiento se debe de realizar de 2 a 8° C en contenedores completamente herméticos y protegidos de la luz.

Preparados, dosificación y vía de administración. El sulfato de Vincristina (ONCOVIN, VINCASAR PFS) se presenta como solución para inyección intravenosa. El empleo de la Vincristina junto con corticosteroides es el tratamiento de elección actual

para inducir remisiones en la leucemia infantil, la posología óptima para estas drogas sería: Vincristina por vía intravenosa 2 mg/m^2 de superficie corporal, semanales, y 40 mg/m^2 , diarios de prednisona por vía oral. Los pacientes adultos con enfermedad de Hodgkin o con linfomas no Hodgkin generalmente reciben Vincristina como parte de un protocolo complejo. Cuando se emplea en el régimen MOPP (cuando se administra con mecloroetamina, prednisona y procarbazona), la dosis de Vincristina que se recomienda es de $1,4 \text{ mg/m}^2$. Los niños con leucemia parecen tolerar mejor las dosis altas de Vincristina que los pacientes adultos, que suelen presentar una toxicidad neurológica grave. Cuando la droga se administra en intervalos menores de 7 días o en dosis más altas, las manifestaciones tóxicas parecen aumentar sin que se evidencie mejoría en el porcentaje de respuesta. Para los niños con leucemia no se recomienda efectuar un tratamiento de mantenimiento con Vincristina. También deben tomarse precauciones para evitar extravasaciones durante la administración intravenosa de la droga. La Vincristina (y la vinblastina) puede ser administrada como infusión en la arteria que irriga los tumores en dosis varias veces superiores a las que pueden ser administradas por vía intravenosa y con una toxicidad comparable aunque la administración intratecal inadvertida de Vincristina ha tenido un desenlace fatal.

Usos terapéuticos y toxicidad clínica. La actividad clínica de la Vincristina posee un espectro amplio y similar al de la vinblastina, aunque aparecen algunas diferencias notables. Un rasgo importante es la resistencia cruzada incompleta que existe entre estos agentes, lo cual constituye un hecho digno de ser destacado en vista de la gran semejanza que presentan sus estructuras químicas y de que tienen un mismo mecanismo de acción. La Vincristina es efectiva en la enfermedad de Hodgkin y en otros linfomas y aunque parece tener una utilidad menor que la vinblastina cuando se utiliza como fármaco único en la enfermedad de Hodgkin, cuando se emplea junto con mecloroetamina, prednisona y procarbazona (el llamado régimen MOPP), es el

tratamiento de elección para los estudios avanzados (III y IV) de esta enfermedad. La Vincristina es un agente importante en los linfomas no Hodgkin, particularmente cuando se administra con ciclofosfamida, bleomicina, doxorubicina y prednisona. Como se ha mencionado con anterioridad, la Vincristina es más útil que la vinblastina en la leucemia linfóide. Se ha informado de resultados satisfactorios en pacientes con una variedad de neoplasias, en particular tumor de Wilms, neuroblastoma, tumores cerebrales, rhabdomyosarcoma y en carcinoma de mama, vejiga y de los sistemas reproductores masculino y femenino.

Como se ha descrito, la toxicidad clínica de la Vincristina es principalmente neurológica. Las manifestaciones neurológicas más graves pueden ser evitadas o revertidas ya sea suspendiendo el tratamiento o reduciendo la dosificación ante la aparición de una disfunción motora. La constipación grave, que en algunas ocasiones provoca dolores abdominales del tipo de cólicos, pueden prevenirse mediante un programa profiláctico de laxantes y de agentes hidrofílicos.

En un 20% de los pacientes tratados con Vincristina se produce alopecia que sin embargo, siempre es reversible, con frecuencia sin necesidad de discontinuar el tratamiento. Aunque con menor frecuencia que con la vinblastina, puede presentarse leucopenia y ocasionalmente se ha informado de trombocitopenia, anemia, poliuria, disuria fiebre y síntomas gastrointestinales. Se han comunicado casos de toxicidad isquémica cardíaca. Durante el tratamiento con Vincristina se ha observado en forma ocasional el síndrome de hiponatremia asociado con una concentración alta de Na^+ en orina y una secreción inadecuada de la hormona antidiurética. En vista de la acción rápida de los alcaloides de la vinca, se aconseja adoptar las medidas precautorias adecuadas para prevenir la complicación por hiperuricemia. Esto puede ser logrado mediante la administración de alopurinol¹⁸.

2.3. CARBOPLATINO

El Carboplatino es un polvo cristalino con la fórmula molecular $C_6H_{12}N_2O_4$ y tiene un peso molecular de 371.25. El carboplatino es soluble en agua en aproximadamente 14 mg/ml y el pH de una solución al 1% es de 5-7; es insoluble en etanol, acetona y dimetilacetamida.

El carboplatino posee un mecanismo de acción y un espectro de actividad clínica que son similares a los del cisplatino. Sin embargo, entre los dos fármacos existen diferencias significativas en las propiedades químicas, farmacocinéticas y toxicológicas.

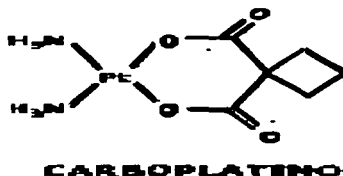


FIGURA No. 13 MOLECULA DE CARBOPLATINO¹⁷

El Carboplatino es menos reactivo que el cisplatino, y su grado de unión con la proteínas plasmáticas no es tan importante. En consecuencia, en el plasma no se encuentran cantidades apreciables de productos de bajo peso molecular que contengan platino con excepción del mismo Carboplatino y la mayor parte del fármaco es eliminada como tal por la orina en un tiempo medio de 3 a 6 horas. El platino que procede del fármaco se une en forma irreversible a las proteínas plasmáticas y esta fracción del metal desaparece lentamente (vida media de 5 días o más).

La tolerancia del Carboplatino es relativamente buena. Produce menos náuseas, neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad que el cisplatino; en cambio, la dosis

tóxica límite tiene acción mielosupresora, que evidencia en forma primaria como trombocitopenia. Para poder establecer la importancia relativa del Carboplatino y el cisplatino en el tratamiento de tipos específicos de cáncer deberán aguardarse los resultados que se den de los ensayos comparativos que están efectuando. Sin embargo, el Carboplatino es una alternativa efectiva para pacientes que presentan tumores sensibles y que no pueden tolerar el cisplatino por un compromiso de la función renal, náuseas pertinaces, deterioro auditivo importante o neuropatía.

El Carboplatino se presenta como polvo, en frasco vial de 50, 150 y 450 mg. Se administra como infusión intravenosa durante por lo menos 15 minutos. La dosis habitual es de 360 mg/m^2 , que se administra cada 28 días. En la actualidad, el Carboplatino está aprobado para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario que han reincidido después de un tratamiento quimioterápico, incluyendo los tratamientos con cisplatino¹⁸.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Para lograr obtener liofilizados farmacéuticos de óptima calidad es importante conocer la forma en que intervienen las variables que controlan las tres etapas del proceso de liofilización (precongelamiento, secado primario y secado secundario) y estas son: la presión, el tiempo y la temperatura.

Las temperaturas que son controladas durante el proceso de liofilización son: las de placas de transferencia térmica del equipo de liofilización en donde se coloca el producto, de los condensadores y las del producto (temperaturas eutécticas y de fusión).

En el presente trabajo se llevó a cabo la determinación de las temperaturas o puntos eutécticos y de fusión de tres productos oncológicos liofilizados: Cisplatino, Carboplatino y Vincristina con la finalidad de optimizar el proceso de liofilización.

4. OBJETIVOS

4.1 General

Se aprovechó la propiedad de variar la resistividad que presentan las soluciones cuando pasan a su estado sólido y viceversa, para la determinación de los puntos eutécticos y de fusión, en las soluciones de Cisplatino, Carboplatino y Vincristina, a fin de optimizar su ciclo de liofilización.

4.2. Particulares

- 4.2.1. Determinar la velocidad de congelamiento-calentamiento de las diferentes soluciones de los principios activos para obtener los perfiles de velocidad térmicos que permitieron analizar gráficamente el comportamiento resistividad-temperatura para cada solución de Cisplatino, Vincristina y Carboplatino.
- 4.2.2. Evaluar los estudios de resistividad eléctrica para la determinación de los puntos eutécticos para cada principio activo, esto en dependencia al perfil térmico de disminución de la temperatura, logrado en el objetivo 4.2.1.
- 4.2.3. Evaluar los estudios de resistividad eléctrica para la determinación de los puntos de fusión para cada principio activo, en función del incremento de la temperatura, de acuerdo al perfil logrado en el objetivo 4.2.1.
- 4.2.4. Evaluar las gráficas de log-resistividad vs temperatura para la búsqueda de los puntos de inflexión y determinar los puntos eutécticos y de fusión.

5. HIPOTESIS DE TRABAJO

Tomando como base que las soluciones tienen como característica poder llevar a cabo el transporte de electrones (conductividad), cuando se les aplica una corriente de energía eléctrica, ya que los iones en ella presentes se encuentran en libre movimiento y tomando en consideración que esta propiedad se ve disminuida cuando es congelada la solución debido a que los iones pierden su movimiento y la capacidad de transportar iones (resistencia.), se determinaron los puntos eutécticos y de fusión de los productos oncológicos liofilizados Cisplatino, Carboplatino y Vincristina; por el incremento de los valores de resistencia de una solución cuando es congelada (punto eutéctico) y cuando la resistencia se ve notablemente disminuida por el paso de su estado sólido al líquido (punto de fusión); esto con la finalidad de la optimización del ciclo de liofilización y obtener un producto estable.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. Materiales y Equipo

6.1.1. Materiales

Termopar "T" calibrado.

Frasco vial con Cisplatino Liofilizado 10 mg.

Frasco vial con Carboplatino Liofilizado 150 mg.

Frasco vial con Vincristina Liofilizado 1 mg.

Jeringa desechable graduada de 10 ml.

Uniforme tyvek (Dupont) estéril.

Guantes de latex libres de partículas (estériles).

Cofia esteril para área aséptica.

Cubre boca para área aséptica.

Soluciones inactivantes:

- Formiato de sodio al 5%
- Hidróxido de sodio al 5%

6.1.2. Equipo

Liofilizadora FTS Systems Calificado

Modelo No. TDS-00026-B

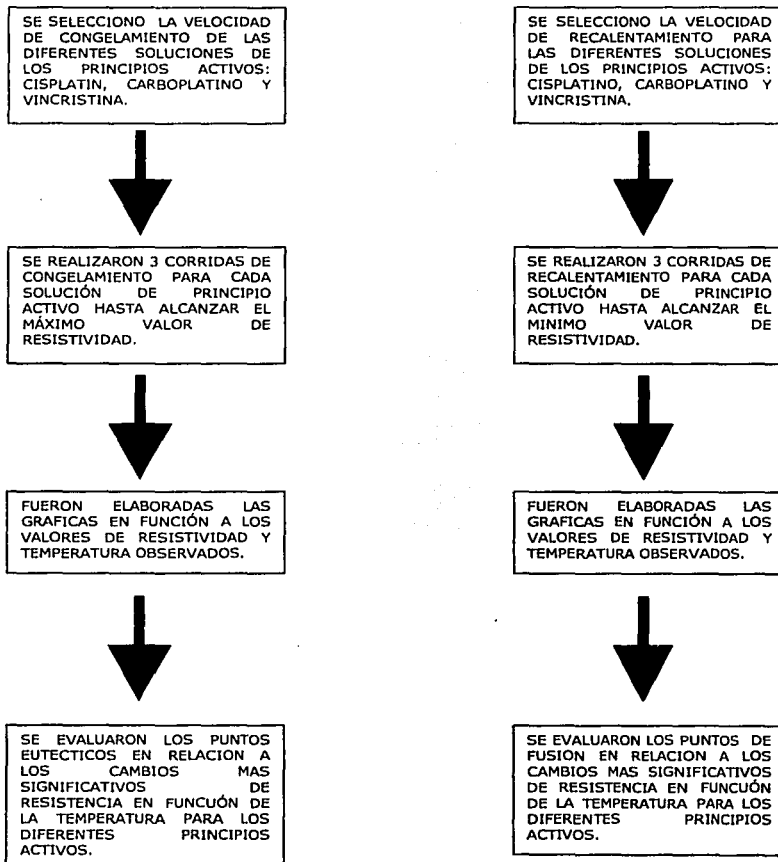
Multímetro FLUKE TRE RMS Calificado

Modelo: 87

6.1.3. Materias Primas

Cisplatino	Lote:0005010012	Fabricante: Laboratorios Columbia
Carboplatino	Lote:9908220203	Fabricante: Laboratorios Columbia
Vincristina(sulfato de)	Lote:0005160202	Fabricante: Eli Lilly & Compañy
Hidróxido de sodio	Lote:0004110013	Fabricante: TJ Becker
Lactosa	Lote:9905020019	Fabricante: TJ Becker
Formiato de sodio	Lote:0001070154	Fabricante: Aldrich
Cloruro de sodio	Lote:9908120113	Fabricante: Mallincrof
Manitol	Lote:9909230159	Fabricante: Mallincrof

6.2. Diagrama



6.3 Procedimiento

6.3.1. Determinación del punto eutéctico

- 6.3.1.1. Determinación de la velocidad de congelamiento de las diferentes soluciones de los principios activos: Cisplatino, Carboplatino y Vincristina.
- 6.3.1.2. Realización de tres corridas de congelamiento para cada solución de principio activo hasta alcanzar el máximo valor de resistividad.
- 6.3.1.3. Elaboración de las gráficas en función de los valores de log-resistividad vs temperatura.
- 6.3.1.4. Evaluación de los puntos eutécticos en relación a los cambios mas significativos de resistencia en función de la temperatura para cada principio activo.

6.3.2. Determinación del punto de fusión.

- 6.3.2.1. Determinación de la velocidad de recalentamiento de las diferentes soluciones de los principios activos: Cisplatino, Carboplatino y Vincristina.
- 6.3.2.2. Realización de tres corridas de recalentamiento para cada solución de principio activo hasta alcanzar el mínimo valor de resistividad.
- 6.3.2.3. Elaboración de las gráficas en función de los valores de log-resistividad vs temperatura.
- 6.3.2.4. Evaluación de los puntos de fusión en relación a los cambios mas significativos de resistencia en función de la temperatura para cada principio activo.

6.4. Consideraciones a la parte experimental.

6.4.1. Sólo se realizarán lecturas de resistividad hasta 40 Mohms, ya que fue la máxima lectura que pudo tomarse con el Multímetro FLUKE TRE RMS Modelo 87.

6.4.2. La máxima disminución de la temperatura para la etapa de precongelamiento del equipo de liofilización FTS Systems Modelo No. TDS-00026-R fue -40°C .

6.4.3. En un vial se colocó la solución para cada uno de los principios activos, en las concentraciones y volúmenes a liofilizar y se adecuaron dos termopares T (calibrados), uno para medir la temperatura y el otro para la resistividad. (Ver Figura No.14).

- Cisplatino 9 mL de solución con 10 mg de P.A. (principio activo).
- Carboplatino 10 mL de solución con 150 mg de P. A.
- Vincristina 2 mL de solución con 1 mg de P. A.

6.4.4. El vial se colocó dentro de la cámara de liofilización, sobre las placas de intercambio térmico.

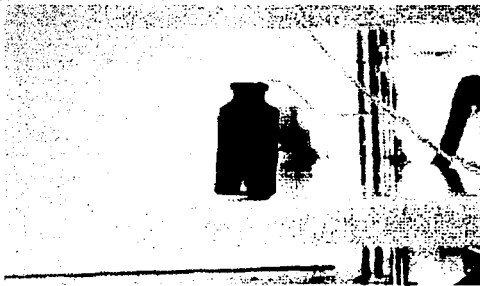


FIGURA No. 14 FRASCO VIAL CON SOLUCION ONCOLOGICA

7. RESULTADOS

CISPLATINO

DETERMINACION DE LA VELOCIDAD DE ENFRIAMIENTO

TIEMPO MINUTOS	TEMPERATURA °C		
	1a. CORRIDA	2a. CORRIDA	3a. CORRIDA
0	0	0	0
2	-1	-2	-1
4	-2	-3	-2
6	-3	-3	-3
8	-4	-5	-5
10	-6	-6	-6
12	-7	-7	-6
14	-9	-8	-7
16	-10	0	-8
18	-2	0	-8
20	-1	0	-10
22	-1	-1	0
24	-1	-1	0
26	-1	-2	0
28	-2	-3	-1
30	-3	-4	-1
32	-4	-5	-2

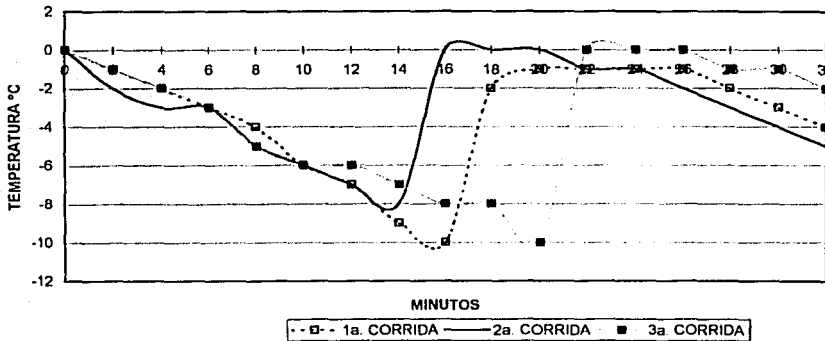
CONSIDERACIONES

Gráfica No. 1

La gráfica No. 1 resume las 3 corridas para la determinación de la velocidad de enfriamiento y calentamiento para cisplatino, cada corrida en relación al tiempo da un valor de temperatura que se dio en dependencia de la velocidad de enfriamiento de la placa sobre la que estuvo colocado el vial de prueba. En cada corrida ocurrió una liberación de energía que se observa como un incremento de temperatura, para la primera corrida -10°C y para la segunda y tercer corrida -8°C, después de lo anterior, el producto tuvo un enfriamiento más lento que el que se observó durante la primera etapa los valores mostrados en la tabla no indican algún cambio significativo en los valores de resistividad y se observó un incremento de 1°C por cada 2 min tiempo suficiente para poder tomar los datos de resistividad por cada grado centígrado de incremento o disminución de temperatura.

GRAFICA No. 1

DETERMINACION DE LA VELOCIDAD DE ENFRIAMIENTO CISPLATINO



CISPLATINO

DETERMINACION DEL PUNTO EUTECTICO 1a. CORRIDA

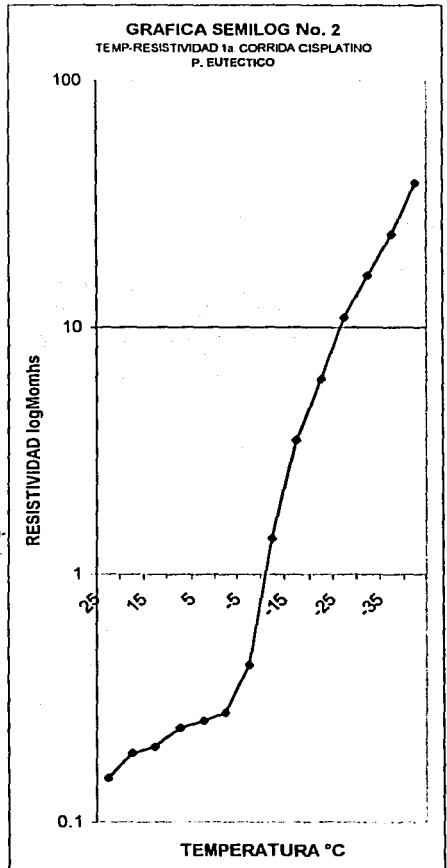
RESULTADOS	
TEMPERATURA C	RESISTENCIA Mohms
25	0.15
20	0.19
15	0.201
10	0.24
5	0.256
0	0.276
-5	0.43
-10	1.398
-15	3.494
-20	6.16
-25	10.94
-30	16.2
-35	23.73
-40	38.4

CONDICIONES

- 1.- Sólo se toman en consideración los datos de temp. y resistividad, después de la liberación de energía durante el enfriamiento.
- 2.- Velocidad de enfriamiento:
1 c por cada 2 minutos.

Gráfica No. 2

En esta gráfica se puede observar un incremento en la resistividad muy notable entre los valores de temperatura -10°C y -15°C, ya que antes del incremento de temperatura los valores de resistividad fueron inferiores a 0.5 Mhs. La tabla muestra los datos para la corrida No. 1, en los cuales -1 °C corresponde un valor de 1.398 Mohms, y para -15 °C da un valor de 3.494 Mohms, estos valores de resistividad indican el congelamiento del producto.



CISPLATINO

DETERMINACION DEL PUNTO EUTECTICO 2a. CORRIDA

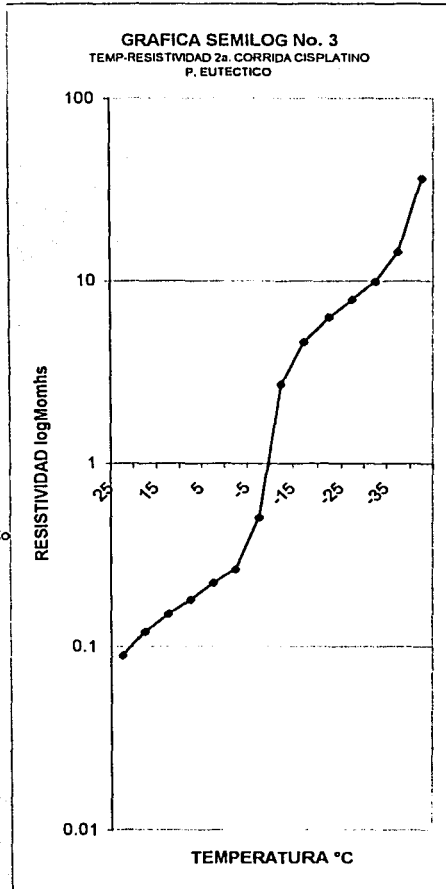
RESULTADOS	
TEMPERATURA	RESISTENCIA
C	Mohms
25	0.089
20	0.12
15	0.15
10	0.18
5	0.223
0	0.263
-5	0.504
-10	2.709
-15	4.6
-20	6.3
-25	7.88
-30	9.88
-35	14.39
-40	36.2

CONDICIONES

- 1 - Sólo se toman en consideración los datos de temp. y resistividad, después de la liberación de energía durante el enfriamiento.
- 2.-Velocidad de enfriamiento:
1 c por cada 2 minutos.

Gráfica No. 3

Tanto en los datos mostrados en la tabla y gráfica No. 3 muestran cambios en la línea de resistividad-temperatura entre -10 °C y 15°C, posteriormente entre -30°C y 35 °C, lo que puede indicar que el producto podría tener dos eutécticos.



CISPLATINO

DETERMINACION DEL PUNTO EUTECTICO 3a. CORRIDA

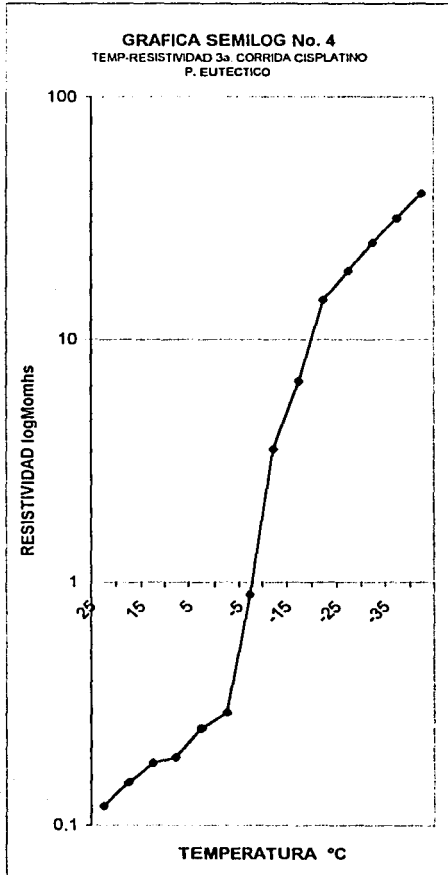
RESULTADOS	
TEMPERATURA C	RESISTENCIA Mohms
25	0.12
20	0.15
15	0.18
10	0.19
5	0.25
0	0.29
-5	0.89
-10	3.52
-15	6.71
-20	14.56
-25	19.12
-30	25.02
-35	31.56
-40	39.87

CONDICIONES

- 1.- Sólo se toman en consideración los datos de temp. y resistividad, después de la liberación de energía durante el enfriamiento.
- 2.-Velocidad de enfriamiento:
1 c por cada 2 minutos.

Gráfica No. 4

En esta gráfica se toman los datos de la tabla No. 5 observándose en la línea de resistividad-temperatura un comportamiento muy semejante a la gráfica No 2, es decir; no se observa el doble punto eutéctico detectado en la gráfica No. 3, se determina una sola inflexión entre los -10°C y -15°C que pueden justificarse con los valores de resistividad de 3.52 Mohms y 6.71 Mhoms respectivamente.



CISPLATINO

DETERMINACION DEL PUNTO EUTECTICO (PROMEDIO DE LAS CORRIDAS)

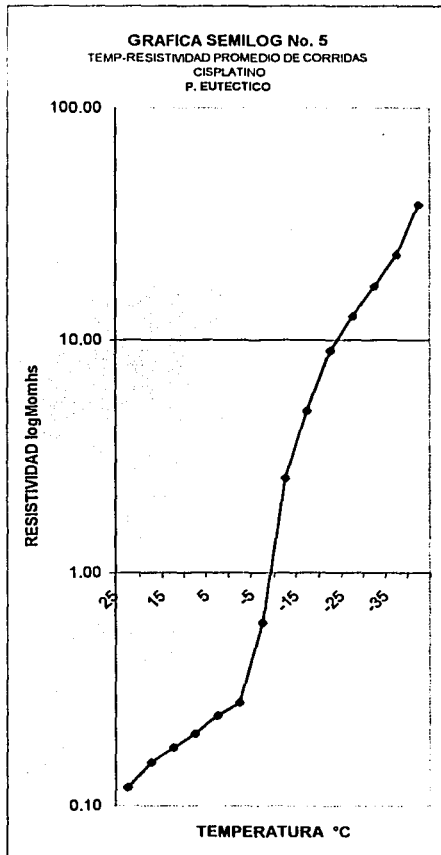
RESULTADOS	
TEMPERATURA C	RESISTENCIA Mohms
25	0.12
20	0.15
15	0.18
10	0.20
5	0.24
0	0.28
-5	0.61
-10	2.54
-15	4.93
-20	9.01
-25	12.65
-30	17.03
-35	23.23
-40	38.16

CONDICIONES

- 1.- Sólo se toman en consideración los datos de temp. y resistividad, después de la liberación de energía durante el enfriamiento.
- 2.-Velocidad de enfriamiento:
1 c por cada 2 minutos.

Gráfica No. 5

La tabla y gráfica No. 4 resumen los promedios de los valores de resistividad en relación a la temperatura para las corridas de cisplatino en la determinación del punto eutéctico, y se observa de forma definitiva el cambio en los valores de resistividad en el intervalo de temperatura de -10 °C y -15 °C.



Determinación de los Puntos Eutécticos y de Fusión de los Productos Oncológicos
Liafilizados: Cisplatino, Carboplatino y Vincristina por medio de resistividad

CISPLATINO

DETERMINACION DEL PUNTO DE FUSION 1a. CORRIDA

RESULTADOS	
TEMPERATURA C	RESISTENCIA Mohms
25	0.08
20	0.09
15	0.148
10	0.18
5	0.23
0	0.386
-5	13.96
-10	15.71
-15	16.2
-20	17.4
-25	19.43
-30	22.05
-35	27.52
-40	37.6

CONDICIONES

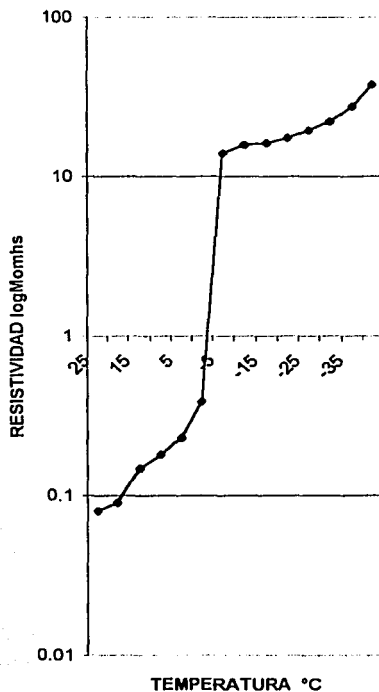
1.- Velocidad de calentamiento:

1 c por cada 2 minutos

Gráfica No. 6

La gráfica No. 2, en relación a la tabla No. 2 establece el comportamiento del cisplatino congelado, el cual al ser aplicado calor fue disminuido su valor de resistividad gradualmente a medida que se incremento la temperatura hasta los -5 °C, después del cual el valor de resistividad disminuye fuertemente hasta los 0.386 Mohms, dados por la fusión del producto.

GRAFICA SEMILOG No. 6
TEMP-RESISTIVIDAD 1a CORRIDA CISPLATINO
P. DE FUSION



CISPLATINO

DETERMINACION DEL PUNTO DE FUSION 2a. CORRIDA

RESULTADOS	
TEMPERATURA C	RESISTENCIA Mohms
25	0.06
20	0.15
15	0.15
10	0.19
5	0.23
0	0.364
-5	13.92
-10	15.34
-15	16.66
-20	17.34
-25	18.15
-30	19.76
-35	23.78
-40	37.64

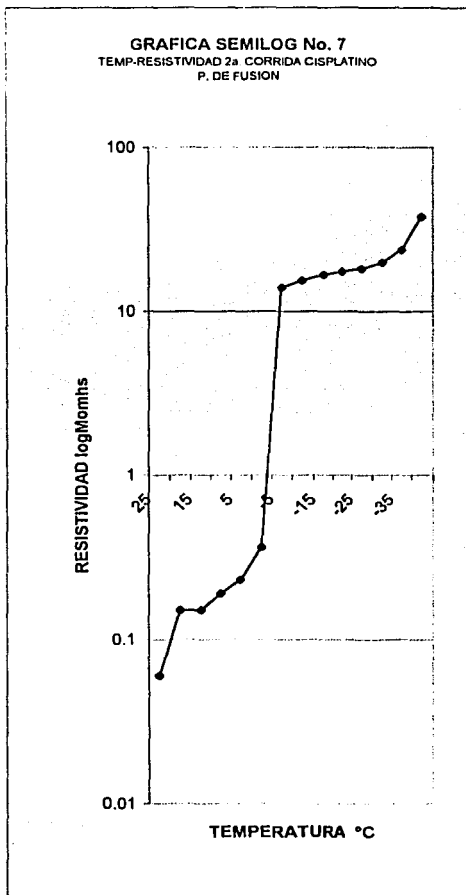
CONDICIONES

1.- Velocidad de calentamiento:

1 c por cada 2 minutos

Gráfica No. 7

Al igual que la gráfica No. 2, la gráfica No. 3 muestra una disminución gradual muy similar de la resistividad que después se hace relativamente constante entre los -30°C y los -5°C, y posteriormente una caída drástica hasta 0.354 Mohms en 0 °C por la fusión del producto.



Determinación de los Puntos Eutécticos y de Fusión de los Productos Oncológicos
 Liofilizados: Cisplatino, Carboplatino y Vincristina por medio de resistividad

CISPLATINO

DETERMINACION DEL PUNTO DE FUSION 3a CORRIDA

RESULTADOS	
TEMPERATURA C	RESISTENCIA Mohms
25	0.11
20	0.14
15	0.15
10	0.19
5	0.22
0	0.29
-5	12.8
-10	14.68
-15	15.9
-20	17.02
-25	18.15
-30	19.76
-35	22.5
-40	38.5

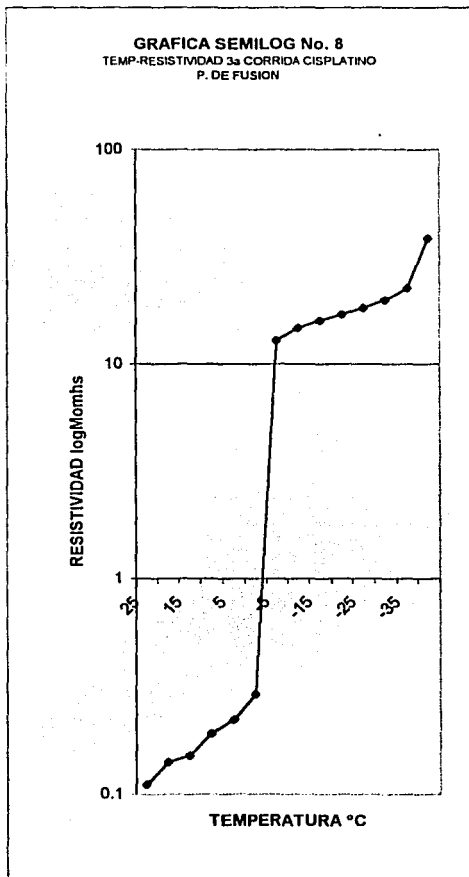
CONDICIONES

1.- Velocidad de calentamiento:

1 c por cada 2 minutos

Gráfica No. 8

La gráfica No. 5 tiene un comportamiento sumamente similar al de las gráficas No. 3 y No. 2; además de que la caída de resistividad también se da en el mismo intervalo -5°C y 0°C por la fusión del producto.



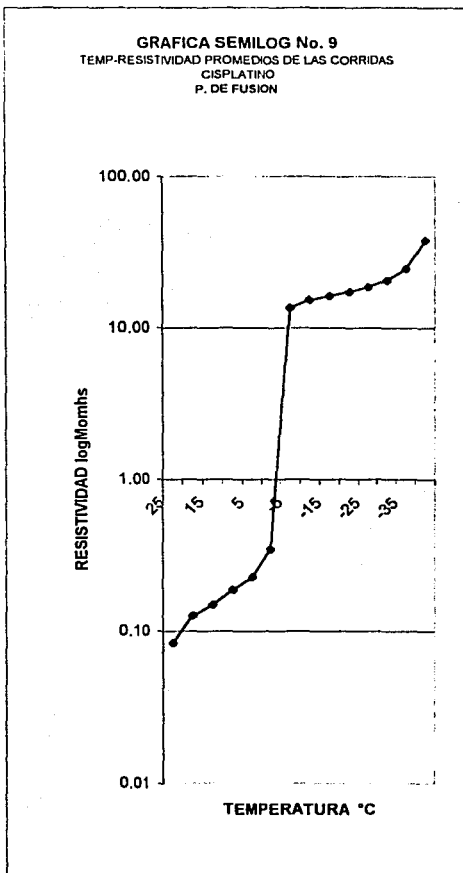
Determinación de los Puntos Eutécticos y de Fusión de los Productos Oncológicos
 Liofilizados: Cisplatino, Carboplatino y Vincristina por medio de resistividad

CISPLATINO

DETERMINACION DEL PUNTO DE FUSION (PROMEDIOS DE LAS CORRIDAS)

RESULTADOS	
TEMPERATURA	RESISTENCIA
C	Mohms
25	0.08
20	0.13
15	0.15
10	0.19
5	0.23
0	0.35
-5	13.56
-10	15.24
-15	16.25
-20	17.25
-25	18.58
-30	20.52
-35	24.60
-40	37.91

CONDICIONES



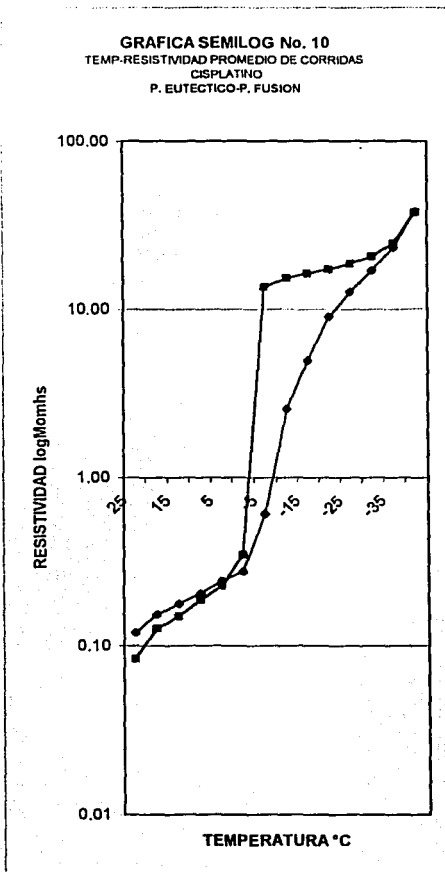
CISPLATINO

DETERMINACION DEL P. EUTECTICO-P.-. DE FUSION (PROMEDIO DE LAS CORRIDAS)

RESULTADOS		
TEMPERATURA	RESISTENCIA	RESISTENCIA
C	Mohms	Mohms
25	0.12	0.08
20	0.15	0.13
15	0.18	0.15
10	0.20	0.19
5	0.24	0.23
0	0.28	0.35
-5	0.61	13.56
-10	2.54	15.24
-15	4.93	16.25
-20	9.01	17.25
-25	12.65	18.58
-30	17.03	20.52
-35	23.23	24.60
-40	38.16	37.91

Gráfica No. 10

Esta gráfica resume las 3 corridas para determinar el punto eutéctico y el punto de fusión, en la cual se puede definir que el cisplatino sigue dos vías diferentes cuando es enfriado y cuando es calentado en relación a los valores de resistividad dados en función de la temperatura. Además se presentan dos intervalos de cambios en las líneas tanto eutécticas (-10 °C y -15 °C) así como los de fusión (-5 °C y 0 °C) respectivamente.



VINCRISTINA

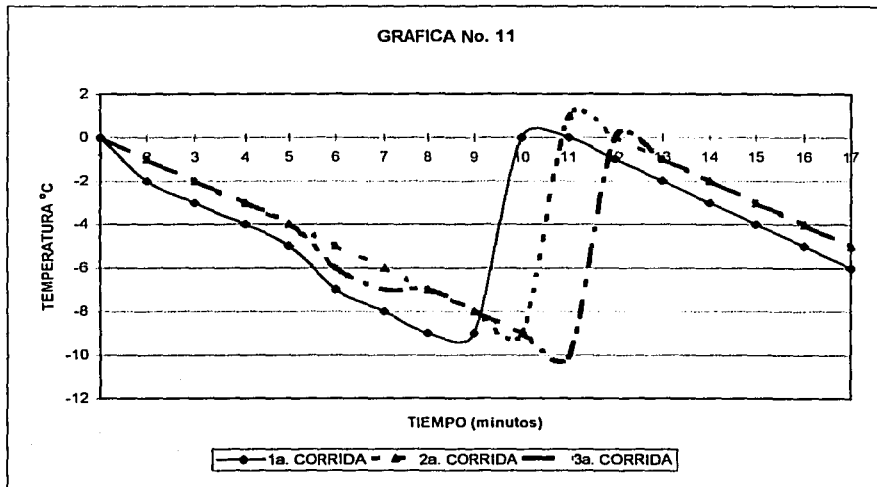
DETERMINACION DE LA VELOCIDAD DE ENFRIAMIENTO

TIEMPO MINUTOS	TEMPERATURA °C		
	1a. CORRIDA	2a. CORRIDA	3a. CORRIDA
1	0	0	0
2	-2	-1	-1
3	-3	-2	-2
4	-4	-3	-3
5	-5	-4	-4
6	-7	-5	-6
7	-8	-6	-7
8	-9	-7	-7
9	-9	-8	-8
10	0	-9	-9
11	0	1	-10
12	-1	0	0
13	-2	-1	-1
14	-3	-2	-2
15	-4	-3	-3
16	-5	-4	-4
17	-6	-5	-5

CONSIDERACIONES

La gráfica No. 11 representan los valores de temperatura en función del tiempo para determinar el intervalo de calentamiento o enfriamiento necesario para el registro de los datos de resistividad en corridas posteriores, el intervalo de tiempo que permitió observar los cambios de temperatura para después poder relacionarlo con los cambios de resistividad fué de un grado/minuto como puede observarse en la gráfica No. 15. Entre las temperaturas -9 y -11 grados centígrados se da una liberación de energía acompañado por un incremento en la temperatura a 0 y grado.

GRAFICA No. 11



VINCRISTINA

DETERMINACION DEL PUNTO EUTECTICO 1a. CORRIDA

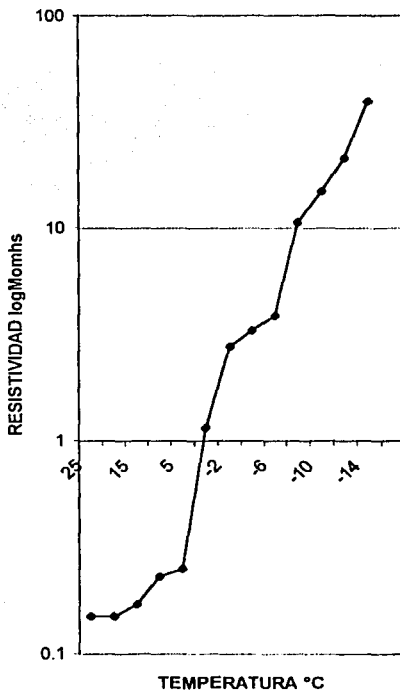
RESULTADOS	
TEMPERATURA C	RESISTENCIA Mohms
25	0.15
20	0.15
15	0.17
10	0.23
5	0.25
0	1.15
-2	2.78
-4	3.3
-6	3.87
-8	10.64
-10	14.88
-12	21.32
-14	39.45

CONDICIONES

- 1.- Sólo se toman en consideración las lecturas de resistividad y temperatura, después del calentamiento del prod., durante el enfriamiento (liberación de la energía de solubilización).
- 2.- Velocidad de enfriamiento 1 °C por minuto.

La gráfica No. 12 describe el comportamiento de la soln. de Vincristina en cuanto a los valores de resistividad en función de la disminución de la temperatura; en esta gráfica puede observarse un cambio significativo en los valores de resistividad entre las temperaturas de -6 y -8.°C lo cual puede definirse como una inflexión en la línea de resistividad-temperatura dada por el congelamiento de la solución sobresaturada del producto.

GRAFICA SEMILOG No. 12
TEMP-RESISTIVIDAD 1a. CORRIDA VINCRISTINA
P. EUTECTICO



VINCRISTINA

DETERMINACION DEL PUNTO EUTECTICO 2a. CORRIDA

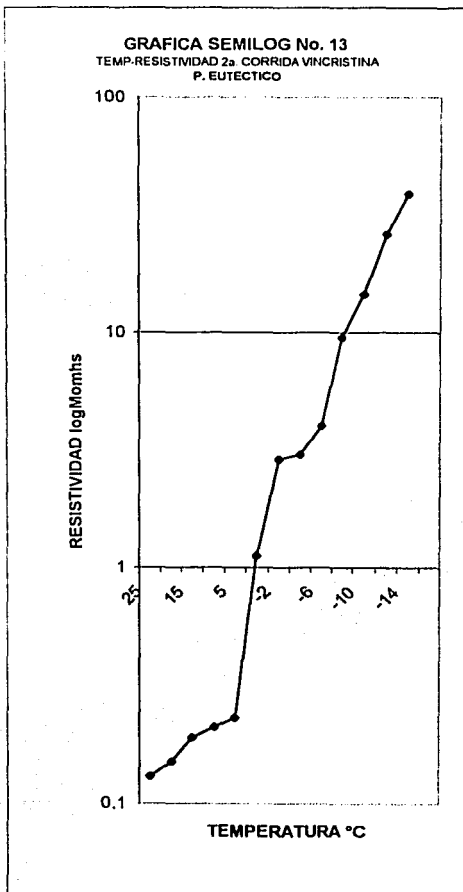
RESULTADOS	
TEMPERATURA C	RESISTENCIA Mohms
25	0.13
20	0.15
15	0.19
10	0.21
5	0.23
0	1.12
-2	2.89
-4	3.02
-6	4
-8	9.51
-10	14.5
-12	26.11
-14	38.71

CONDICIONES

- 1.- Mismos gráfica No. 12
- 2.- Mismos gráfica No. 12

Gráfica No. 13

En esta gráfica se muestra un comportamiento muy similar al observado en la gráfica No. 12 y nuevamente entre las temperaturas de -6 °C y -8 °C se modifican drásticamente los valores de resistividad de 4 Mohms para -6 °C a 9.51 Mohms para -8 °C y 14.5 Mohms para -10°C dados por el congelamiento de la solución de Vincristina.



VINCRISTINA

DETERMINACION DEL PUNTO EUTECTICO 3a. CORRIDA

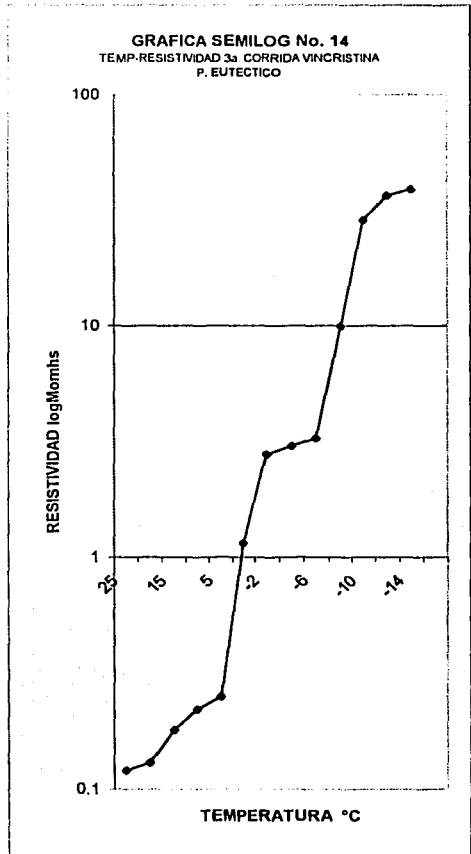
RESULTADOS	
TEMPERATURA	RESISTENCIA
C	Mohms
25	0.12
20	0.13
15	0.18
10	0.22
5	0.25
0	1.15
-2	2.78
-4	3.02
-6	3.26
-8	9.92
-10	28.56
-12	36.52
-14	38.9

CONDICIONES

- 1.- Mismos gráfica No. 13
- 2.- Mismos gráfica No. 13

Gráfica No. 14

Esta gráfica al igual que la 12 y 13, presentan datos de resistividad-temperatura muy semejantes; además de que nuevamente se repiten los incrementos de resistividad entre -10 y -15 °C, como puede observarse en la gráfica y en la tabla, siguiendo después una pendiente constante para los valores posteriores de resistividad.



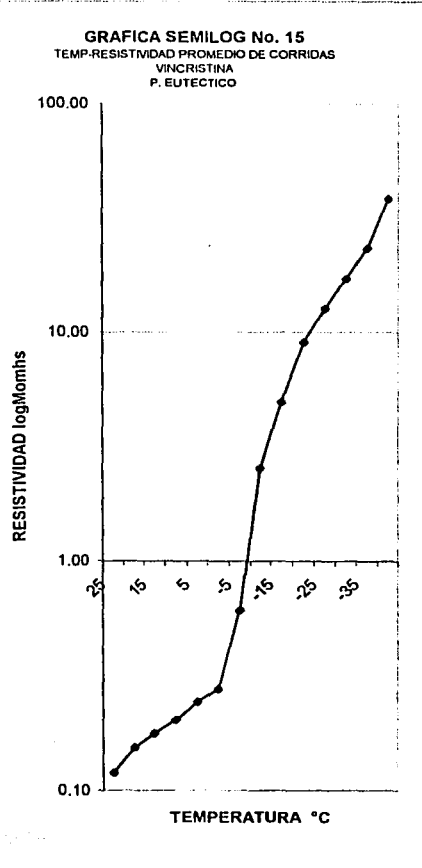
VINCRISTINA

DETERMINACION DEL PUNTO EUTECTICO (PROMEDIO DE LAS CORRIDAS)

RESULTADOS	
TEMPERATURA C	RESISTENCIA Mohms
25	0.19
20	0.20
15	0.18
10	0.22
5	0.24
0	1.14
-2	3.22
-4	3.11
-6	3.71
-8	10.02
-10	28.40
-12	36.25
-14	39.02
	0.00

Gráfica No. 15

La gráfica No. 15 resume el comportamiento de las tres corridas de resistividad contra temperatura para una solución de VINCRISTINA la cual fue enfriada a una velocidad de 1 °C por minuto, y que demuestra que existe un cambio significativo en los valores de resistividad entre la temperatura de -6°C y -8 °C dados por el congelamiento en este intervalo de la solución sobresaturada del principio activo Vincristina.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VINCRISTINA

DETERMINACION DEL PUNTO DE FUSION 1a. CORRIDA

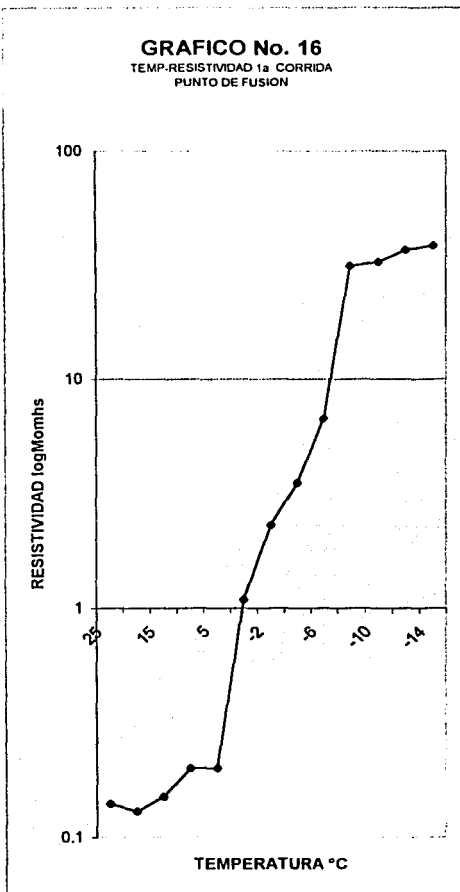
RESULTADOS	
TEMPERATURA C	RESISTENCIA Mohms
25	0.14
20	0.13
15	0.15
10	0.2
5	0.2
0	1.087
-2	2.3
-4	3.51
-6	6.72
-8	31.25
-10	32.56
-12	36.8
-14	38.49

CONDICIONES

Velocidad de calentamiento
1 °C por minuto.

Gráfica No. 16

Aumentando la temperatura después de haber sido congelada la solución de VINCRISTINA en las condiciones arriba mencionadas, puede observarse una disminución cte., entre -40°C y -30°C, en la resistividad seguido de una disminución menor en estos valores entre los -12 y los -8 °C, y dando posteriormente un cambio muy drástico entre -6°C y -4°C debido a la fusión de la solución.



VINCRISTINA

DETERMINACION DEL PUNTO DE FUSION 2a. CORRIDA

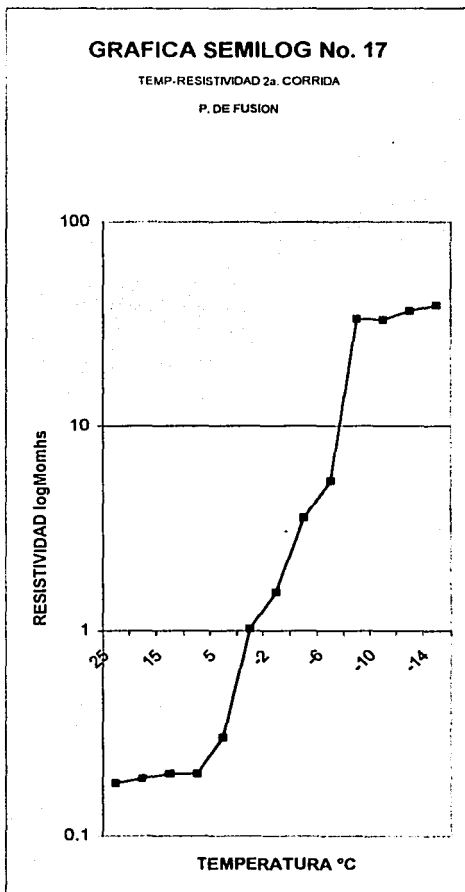
RESULTADOS	
TEMPERATURA	RESISTENCIA
C	Mohms
25	0.18
20	0.19
15	0.2
10	0.2
5	0.3
0	1.02
-2	1.53
-4	3.56
-6	5.36
-8	33.47
-10	33.12
-12	36.5
-14	38.96

CONDICIONES

Velocidad de calentamiento
1 °C por minuto.

Gráfica No. 17

Nuevamente en esta gráfica se observa una disminución constante en los valores de resistividad entre los -12 y los -8°C, seguido de una disminución muy considerable entre -6°C y -4°C dado por la fusión del producto. Cabe mencionar que este comportamiento es muy semejante al observado en la corrida No. 1 para punto de fusión. Se puede observar un pequeño incremento en la resistividad a -8 C.



VINCRISTINA

DETERMINACION DEL PUNTO DE FUSION 3a CORRIDA

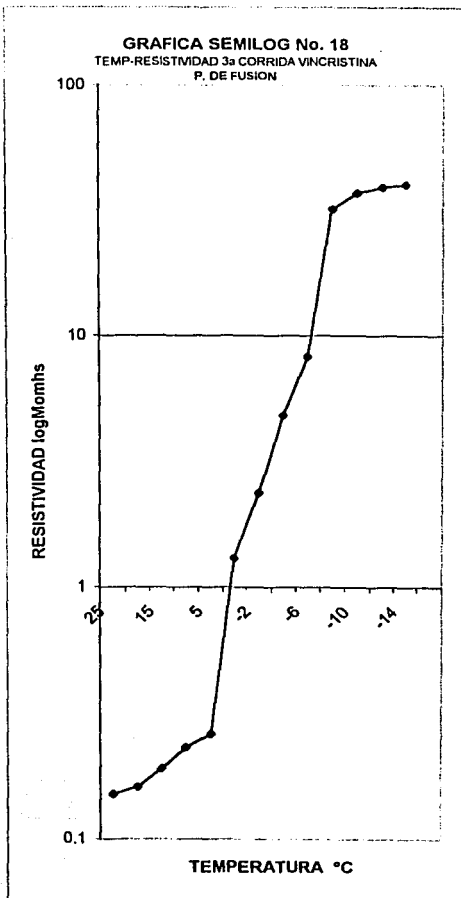
RESULTADOS	
TEMPERATURA C	RESISTENCIA Mohms
25	0.15
20	0.16
15	0.19
10	0.23
5	0.26
0	1.3
-2	2.36
-4	4.81
-6	8.24
-8	32.0
-10	37.00
-12	39.05
-14	39.98

CONDICIONES

Velocidad de calentamiento
1 °C por minuto.

Gráfica No. 18

Se presentan de forma semejante los valores de resistividad comparados con las gráficas 16 y 17 en las temperaturas -12 y -8 C, pero un cambio drástico entre las temperaturas -6 y -4, en los valores de resistividad.



VINCRISTINA

DETERMINACION DEL PUNTO FUSION (PROMEDIOS DE LAS CORRIDAS)

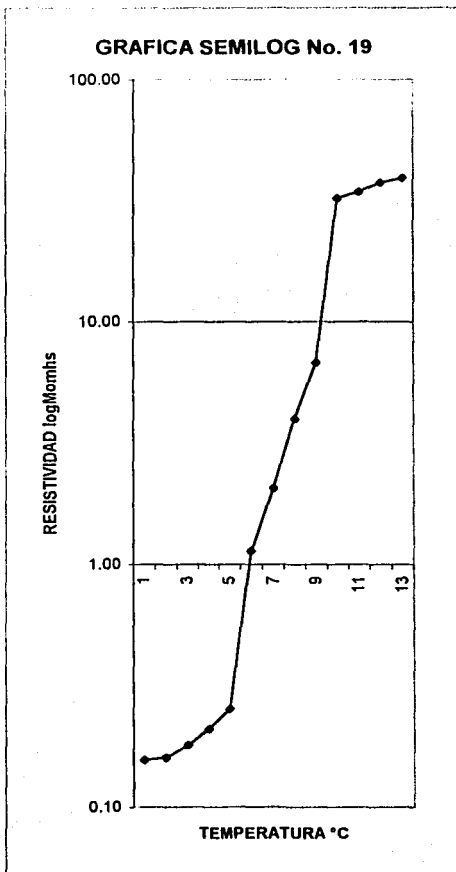
RESULTADOS	
TEMPERATURA C	RESISTENCIA Mohms
25	0.16
20	0.16
15	0.18
10	0.21
5	0.25
0	1.14
-2	2.06
-4	3.96
-6	6.77
-8	32.24
-10	34.23
-12	37.45
-14	39.14

CONDICIONES

Velocidad de calentamiento
1 °C por minuto.

Gráfica No. 19

Esta gráfica representa el promedio de los valores entre temperatura y resistividad de las tres corridas para la determinación del punto de fusión para Vincristina, puede observarse que los valores promedio no cambian, para las temperatura entre -12 y -8 C los valores son constantes y hay un cambio considerable entre -6 y -4 C dado como consecuencia de la fusión del producto.



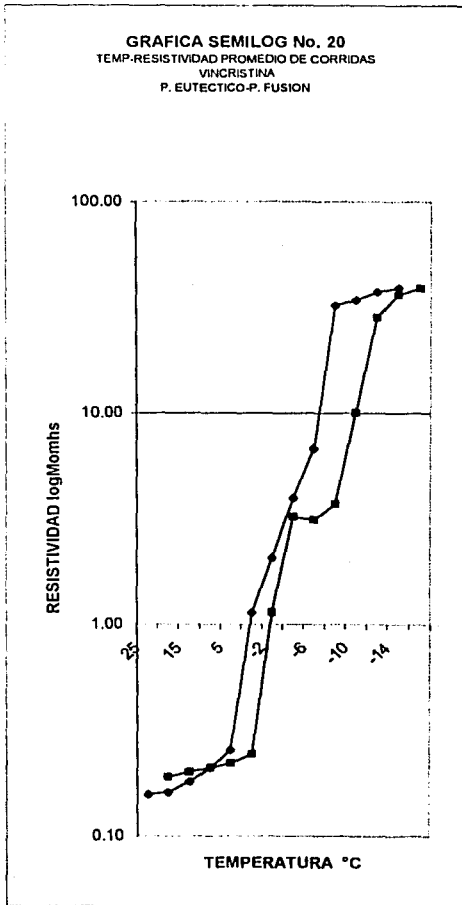
VINCRISTINA

DETERMINACION DEL P. EUTECTICO-P. DE FUSION (PROMEDIO DE LAS CORRIDAS)

RESULTADOS		
TEMPERATURA C	RESISTENCIA	
	Mohms	Mohms
25	0.19	0.16
20	0.20	0.16
15	0.21	0.18
10	0.22	0.21
5	0.24	0.25
0	1.14	1.14
-2	3.22	2.06
-4	3.11	3.96
-6	3.71	6.77
-8	10.02	32.24
-10	28.40	34.23
-12	36.25	37.45
-14	39.02	39.14

Gráfica No. 20

Teniendo un enfriamiento y un calentamiento de una solución de vincristina a 1°C por minuto de 25°C a -40°C y viceversa, se puede observar que en relación a lo observado para cisplatino las temperaturas eutécticas y de fusión, son muy semejantes y el rango es muy pequeño de -6 a -8°C para el eutéctico y de -6°C y -4°C para el de fusión, lo que puede ser observado perfectamente de la grafica.



CARBOPLATINO

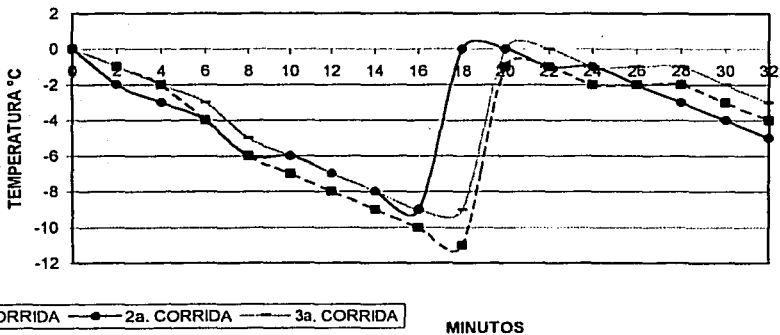
DETERMINACION DE LA VELOCIDAD DE ENFRIAMIENTO

TIEMPO MINUTOS	TEMPERATURA °C		
	1a. CORRIDA	2a. CORRIDA	3a. CORRIDA
0	0	0	0
2	-1	-2	-1
4	-2	-3	-2
6	-4	-4	-3
8	-6	-6	-5
10	-7	-6	-6
12	-8	-7	-7
14	-9	-8	-8
16	-10	-9	-9
18	-11	0	-9
20	-1	0	0
22	-1	-1	0
24	-2	-1	-1
26	-2	-2	-1
28	-2	-3	-1
30	-3	-4	-2
32	-4	-5	-3

CONSIDERACIONES

La gráfica No. 21 representan los valores de temperatura en función del tiempo para determinar el intervalo de calentamiento o enfriamiento necesario para el registro de los datos de resistividad en corridas posteriores, cabe mencionar que se tomó como base el resultado obtenido para Cisplatino. Para Carboplatino se obtuvieron resultados muy semejantes a cisplatino en lo referente a tiempos y comportamientos de la solución en cuanto a temperatura, dando primeramente un comportamiento constante en la disminución de la temperatura y luego un calentamiento que para las tres corridas se dio entre -9 y -10 °C, con un posterior enfriamiento lento a partir de 0 y -1°C (liberación de energía de solubilización). Cabe mencionar que durante las tres corridas hasta las temperaturas en que se turno la lectura no se presentaron cambios significativos en los valores correspondientes a resistividad (se mantuvieron por debajo de los 0.5 mohms). Así con lo anteriormente expuesto las condiciones de calentamiento-enfriamiento quedaron determinadas en 1°C por cada 2 minutos o 0.5°C por minuto.

GRAFICA No. 21



CARBOPLATINO

DETERMINACION DEL PUNTO EUTECTICO 1a. CORRIDA

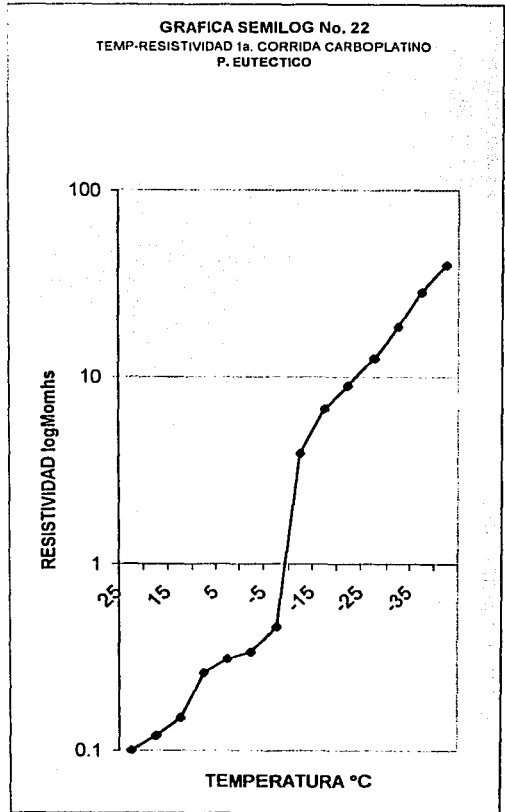
RESULTADOS	
TEMPERATURA C	RESISTENCIA Mohms
25	0.1
20	0.12
15	0.15
10	0.26
5	0.31
0	0.336
-5	0.459
-10	3.9
-15	6.75
-20	8.96
-25	12.55
-30	18.58
-35	28.57
-40	39.87

CONDICIONES

1.- Sólo se toman en consideración las lecturas de resistividad y temperatura, después del calentamiento del prod., durante el enfriamiento (liberación de la energía de solubilización).

2.- Velocidad de enfriamiento 0.5 °C por minuto.

La gráfica No. 22 describe el comportamiento de la soln. de Carboplatino en cuanto a los valores de resistividad en función de la disminución de la temperatura; en ésta gráfica puede observarse un cambio significativo en los valores de resistividad entre las temperaturas de -10 y -15 °C lo cual puede definirse como una inflexión en la línea de resistividad-temperatura dada por el congelamiento de la solución sobresaturada del prod.



CARBOPLATINO

DETERMINACION DEL PUNTO EUTECTICO 2a. CORRIDA

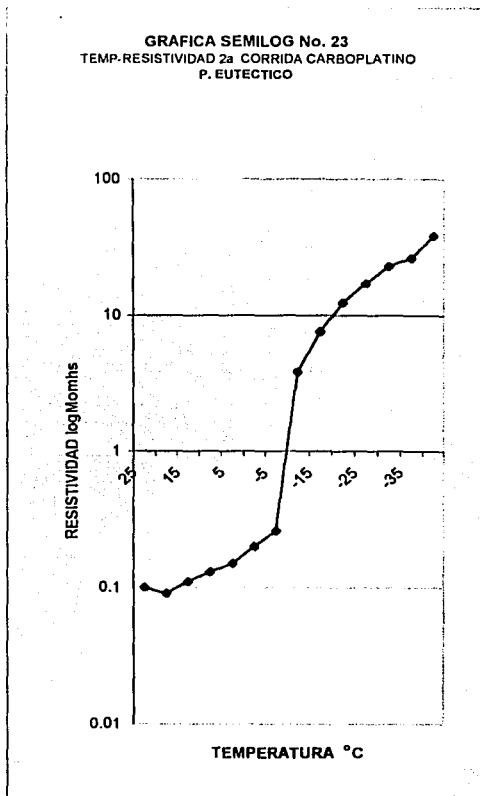
RESULTADOS	
TEMPERATURA C	RESISTENCIA Mohms
25	0.1
20	0.09
15	0.11
10	0.13
5	0.15
0	0.2
-5	0.26
-10	3.8
-15	7.52
-20	12.32
-25	17.02
-30	22.88
-35	26.32
-40	38.13

CONDICIONES

- 1.- Mismos gráfica No. 22
- 2.- Mismos gráfica No. 22

Gráfica No. 23

En esta gráfica se muestra un comportamiento muy similar al observado en la gráfica No. 22 y nuevamente entre las temperaturas de -10°C y -15°C se modifican drásticamente los valores de resistividad de 0.256 Mohms para -5°C a 3.807 Mohms para -10°C y 7.513 Mohms para -15°C dados por el congelamiento de la solución de Carboplatino.



CARBOPLATINO

DETERMINACION DEL PUNTO EUTECTICO 3a. CORRIDA

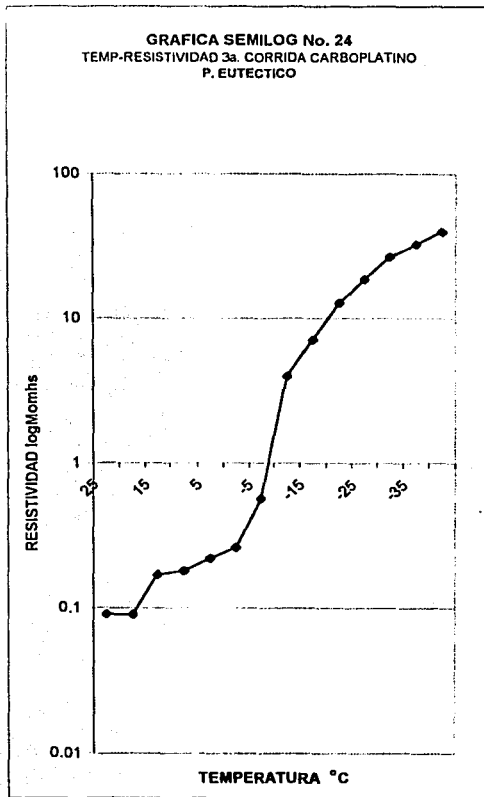
RESULTADOS	
TEMPERATURA C	RESISTENCIA Mohms
25	0.09
20	0.09
15	0.17
10	0.18
5	0.22
0	0.26
-5	0.57
-10	3.97
-15	7.1
-20	12.8
-25	18.6
-30	26.6
-35	32.57
-40	39.8

CONDICIONES

- 1.- Mismas gráfica No. 22
- 2.- Mismas gráfica No. 22

Gráfica No. 24

Esta gráfica al igual que la 22 y 23, presentan datos de resistividad-temperatura muy semejantes; además de que nuevamente se repiten los incrementos de resistividad entre -10 y -15 °C, como puede observarse en la gráfica y en la tabla, siguiendo después una pendiente constante para los valores posteriores de resistividad.



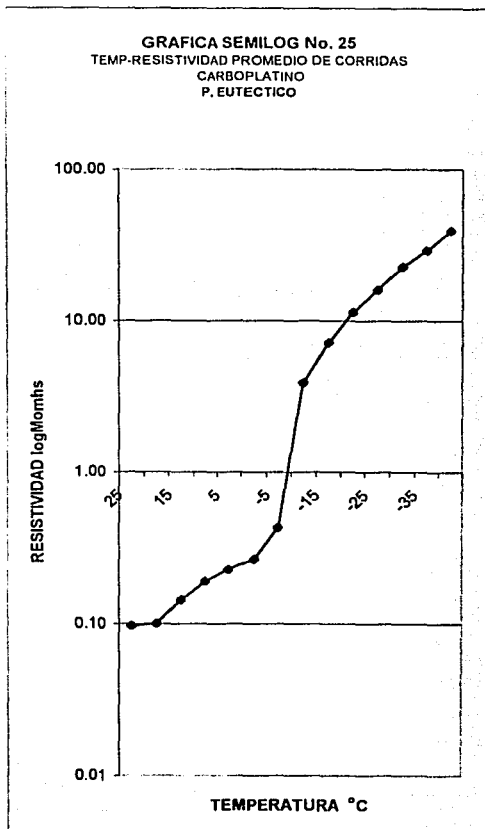
CARBOPLATINO

DETERMINACION DEL PUNTO EUTECTICO (PROMEDIO DE LAS CORRIDAS)

RESULTADOS	
TEMPERATURA C	RESISTENCIA Mohms
25	0.10
20	0.10
15	0.14
10	0.19
5	0.23
0	0.27
-5	0.43
-10	3.89
-15	7.12
-20	11.36
-25	16.06
-30	22.69
-35	29.15
-40	39.27

Gráfica No. 25

La gráfica No. 25 resume el comportamiento de las tres corridas de resistividad contra temperatura para una solución de CARBOPLATINO la cual fue enfriada a una velocidad de 0.5 °C por minuto, y que demuestra que existe un cambio significativo en los valores de resistividad entre la temperatura de -10°C y -15 °C dados por el congelamiento en este intervalo de la solución sobresaturada del principio activo.



CARBOPLATINO

DETERMINACION DEL PUNTO DE FUSION 1a. CORRIDA

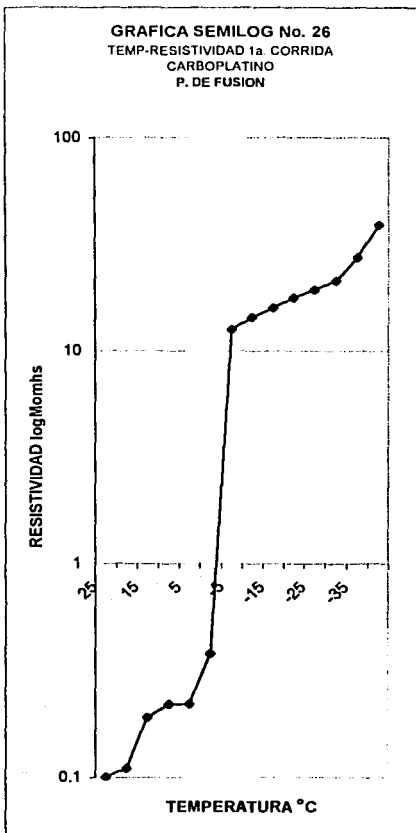
RESULTADOS	
TEMPERATURA C	RESISTENCIA Mohms
25	0.1
20	0.11
15	0.19
10	0.22
5	0.22
0	0.38
-5	12.56
-10	14.29
-15	15.86
-20	17.7
-25	19.23
-30	21.2
-35	27.3
-40	38.98

CONDICIONES

Velocidad de calentamiento
0,5 °C por minuto.

Gráfica No. 26

Aumentando la temperatura después de haber sido congelada la solución de CARBOPLATINO en las condiciones arriba mencionadas, puede observarse una disminución constante, entre -40°C y -30°C en la resistividad, seguido de una disminución en estos valores entre los -30 y los -15 °C; y dando posteriormente un cambio muy drástico entre -5°C y 0°C debido a la fusión de la solución.



CARBOPLATINO

DETERMINACION DEL PUNTO DE FUSION 2a. CORRIDA

RESULTADOS	
TEMPERATURA C	RESISTENCIA Mohms
25	0.1
20	0.15
15	0.18
10	0.22
5	0.3
0	0.42
-5	15.98
-10	16.25
-15	18
-20	20.9
-25	22.54
-30	26.7
-35	30.22
-40	38.61

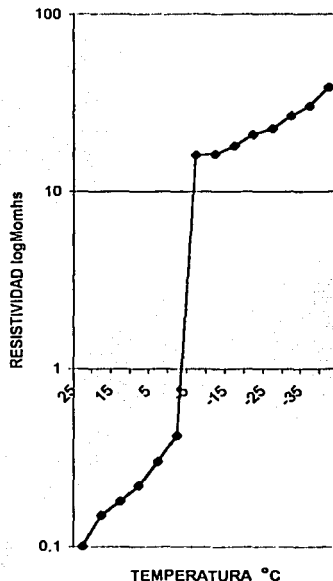
CONDICIONES

Velocidad de calentamiento
0.5 °C por minuto.

Gráfica No. 27

Nuevamente en esta gráfica se observa una disminución constante en los valores de resistividad entre los -40 y los -5°C, seguido de una disminución muy considerable entre -5°C y 0°C dado por la fusión del producto. Cabe mencionar que este comportamiento es muy semejante al observado en la corrida (gráfica 2).

GRAFICA SEMILOG No. 27
TEMP-RESISTIVIDAD 2a. CORRIDA
CARBOPLATINO
P. DE FUSION



CARBOPLATINO

DETERMINACION DEL PUNTO DE FUSION 3a CORRIDA

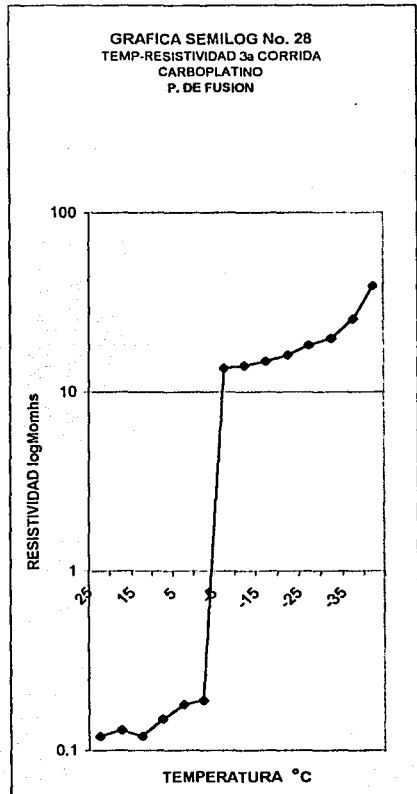
RESULTADOS	
TEMPERATURA C	RESISTENCIA Mohms
25	0.12
20	0.13
15	0.12
10	0.15
5	0.18
0	0.19
-5	13.56
-10	13.99
-15	14.81
-20	16.03
-25	18.25
-30	19.85
-35	25.53
-40	39.12

CONDICIONES

Velocidad de calentamiento
0.5 °C por minuto.

Gráfica No. 8

La gráfica muestra una disminución en la resistividad en relación a la temperatura en forma constante (muy similar a la 1ra. Y 2da. Corrida), con un cambio drástico en el valor de resistividad entre los -5°C y los 0°C originado por la fusión del producto.



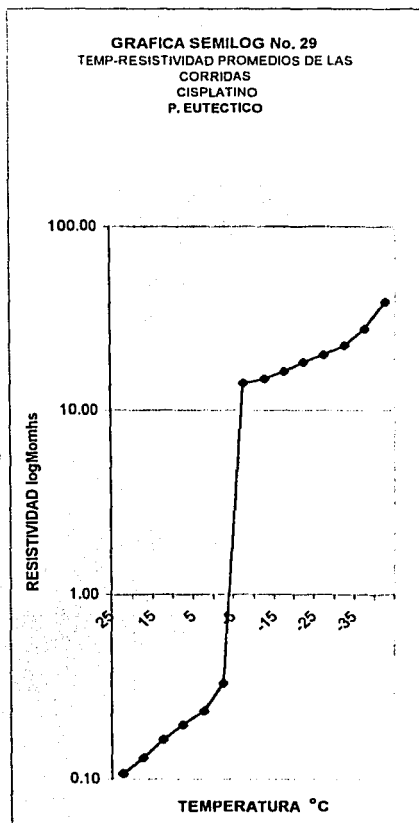
CARBOPLATINO

DETERMINACION DEL PUNTO DE FUSION (PROMEDIOS DE LAS CORRIDAS)

RESULTADOS	
TEMPERATURA C	RESISTENCIA Mohms
25	0.11
20	0.13
15	0.16
10	0.20
5	0.23
0	0.33
-5	14.03
-10	14.84
-15	16.22
-20	18.21
-25	20.01
-30	22.58
-35	27.68
-40	38.90

Gráfica No. 29

La gráfica muestra una disminución en la resistividad en relación a la temperatura en forma constante y no existe cambio significativo entre las tres corridas ya que el valor de resistividad cambia entre los -5°C y los 0°C originado por la fusión del producto.



CARBOPLATINO

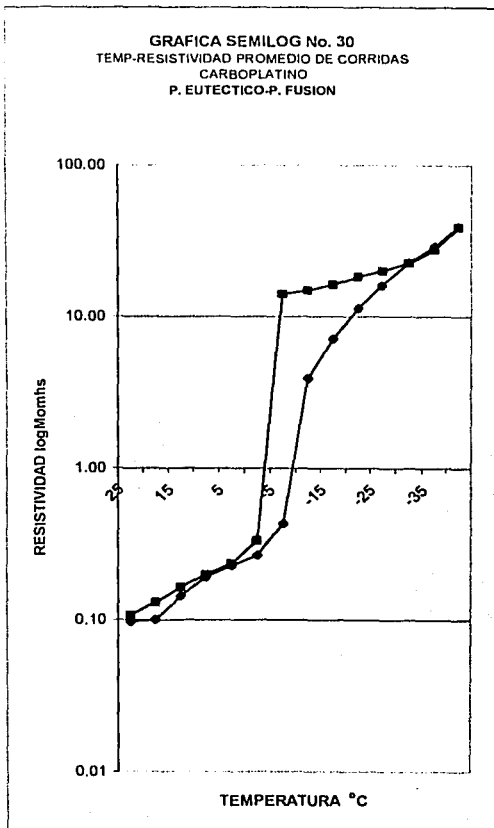
DETERMINACION DEL P. EUTECTICO-P-. DE FUSION (PROMEDIO DE LAS CORRIDAS)

RESULTADOS		
TEMPERATURA C	RESISTENCIA Mohms	RESISTENCIA Mohms
25	0.10	0.11
20	0.10	0.13
15	0.14	0.16
10	0.19	0.20
5	0.23	0.23
0	0.27	0.33
-5	0.43	14.03
-10	3.89	14.84
-15	7.12	16.22
-20	11.36	18.21
-25	16.06	20.01
-30	22.69	22.58
-35	29.15	27.68
-40	39.27	38.90

Gráfica No. 30

Teniendo un enfriamiento y un calentamiento de una solución de carboplatino a 0.5°C por minuto de 0°C a -40°C y viceversa, se puede observar que se siguen caminos diferentes para llegar a un congelamiento total de la solución sobresaturada y para la fusión. Lo anterior significa que de acuerdo a la gráfica es entre -10°C y -15°C cuando se congela la solución (EUTECTICO) y entre -5°C y 0°C cuando se funde (FUSION).

Cabe mencionar que existe un periodo en el cual se siguen comportamientos muy semejantes (-40°C y -30°C), tal y como puede observarse en la gráfica.



8 ANALISIS DE RESULTADOS

8.1 Determinación de la velocidad de enfriamiento

El primer objetivo a lograr fue encontrar el perfil térmico (temperatura vs tiempo) para cada principio activo CISPLATINO, VINCRISTINA Y CARBOPLATINO, que permitiera conocer cada uno de los datos (Temperatura-Resistividad-Tiempo) para evaluar adecuadamente cada corrida en la búsqueda de la determinación del punto eutéctico y punto de fusión para cada activo.

8.1.1. Cisplatino

La gráfica No. 1 muestra la repetición de 3 perfiles térmicos a una misma velocidad de enfriamiento (0.5°C por minuto), dando un gran número de valores de resistencia y temperatura de función del tiempo para una solución de Cisplatino; para cada corrida temperatura vs tiempo, puede observarse una liberación de energía de solubilización de la solución sobresaturada en un intervalo de -8y-10°C, reflejado en un incremento de temperatura entre -2y0°C, que después disminuyó más lentamente en comparación con lo que se observo antes del calentamiento.

Cabe mencionar que no se presentaron modificaciones en los valores de resistividad notables antes del calentamiento y hasta los -5°C después; lo cual significa que entre intervalo de disminución e incremento de temperaturas, no se presentó cambio físico en la solución. Con esto se pudo fijar la velocidad de enfriamiento-calentamiento podría quedar en 0.5°C por minuto.

8.1.2. Vincristina

La gráfica No. 11 representa las tres corridas temperatura-tiempo para una solución de Sulfato de Vincristina, con una velocidad enfriamiento prueba de 1 °C por minuto, dando con esto valores de resistividad minuto a minuto y una temperatura

diferente en promedio para cada tiempo, también las tres corridas para este producto tuvieron una liberación de energía de solubilización -9 y -10°C con una elevación de la temperatura a 0 y 1°C , y una posterior disminución manteniendo la pendiente observada antes del calentamiento. Así mismo, cabe mencionar que hasta los -5°C después del calentamiento no se observaron cambios significativos en la resistividad, por lo que hasta este punto puede determinarse que no existe cambio físico en la solución; así se pudo fijar la velocidad de enfriamiento-calentamiento en 1°C por minuto para soluciones de Vincristina.

8.1.3. Carboplatino

Para este activo también se realizaron 3 corridas para determinar la velocidad de enfriamiento para las soluciones de Carboplatino, tomando como base los resultados obtenidos con Cisplatino, dando un comportamiento sumamente parecido, obteniéndose una liberación de energía de solubilización entre los -9 y -10°C , (Ver gráfica No. 21), y también una disminución más lenta después del incremento de temperatura, igualmente como en el caso de Cisplatino y Vincristina no se presentaron cambios significativos en los valores de resistividad hasta los -5°C después del calentamiento ya mencionado. Así al igual que para Cisplatino la velocidad de enfriamiento-calentamiento pudo quedar en 0.5°C por minuto.

8.2. DETERMINACION DE LOS PUNTOS EUTECTICOS Y DE FUSION

Se realizaron 3 corridas para la determinación de los puntos eutécticos para cada solución de principios activos CISPLATINO, VINCRISTINA Y CARBOPLATINO; en cada corrida se obtuvieron datos de resistividad en función de la temperatura, y sólo fueron graficados los datos de resistividad en donde se observaron cambios significativos por la solidificación de la solución ya sobresaturada de cada activo.

8.2.1. Cisplatino (P. Eutéctico)

Las gráficas Nos., 2, 3 y 4, corresponden a las tres corridas para una solución de Cisplatino, de las cuales se obtuvieron para cada una de ellas valores de resistividad en relación a la temperatura, así en las tres gráficas se denotan cambios significativos en los valores de resistividad entre los -10 y -15°C , siendo aquí cuando en la gráfica se da una inflexión en las líneas resistividad-temperatura que después es mantenida con diferentes pendientes en las siguientes

temperaturas. La gráfica No. 3 tiene dos puntos de inflexión entre -10 y -15°C y -35 y -40°C , lo cual puede determinar la existencia de dos eutécticos, pero solamente fue esta corrida lo que lo presento. Al graficar los promedios de las 3 corridas, se da un comportamiento que no es observado lo anterior (Gráfica No. 5) y sí se puede observar nuevamente el cambio de resistividad entre las temperaturas -10 y -15°C , que corresponden al congelamiento o solidificación de la solución.

8.2.2. Cisplatino (P. De fusión)

Para la determinación de los puntos de fusión también se realizaron 3 corridas disminuyendo la temperatura en 0.5°C por minutos, los datos de resistividad en función de la temperatura encontrados están representados en las gráficas Nos. 6, 7 y 8; las Gráficas 6 y 7 tienen un comportamiento muy similar, en ellas disminuye la resistividad a medida que aumenta la temperatura, sin presentarse algún cambio o inflexión entre los -40 y los -5°C , pero en 0°C los valores de resistividad caen considerablemente, pero en la gráfica No. 8 se pueden observar dos inflexiones entre -35 y -30°C , y por otro lado entre -5 y 0°C ; promediando los datos de las tres corridas y graficando estos datos (Gráfica No. 9), sólo puede observarse un solo punto de inflexión en cual esta entre -5 y 0°C el cual esta dado por la fusión del producto en

este intervalo de temperatura, que es cuando el producto vuelve a tener propiedades de conductividad, y disminuyen las de resistencia a una corriente eléctrica.

8.2.3. Cisplatino (P. eutéctico-P. de Fusión)

La gráfica y la tabla No. 10 representan los dos comportamientos de una solución de Cisplatino cuando es enfriada y cuando es calentada, tomando los promedios de las tres corridas de eutécticos y las tres de fusión, en ella se puede observar el cambio en la pendiente de la gráfica durante el enfriamiento entre -10 y 15°C que sería el intervalo de temperatura eutéctica (congelamiento) y durante el enfriamiento un drástico descenso en la resistividad entre los -5 y los 0°C , intervalo de temperatura en el cual el producto se funde.

8.2.4. Vincristina (Punto eutéctico)

Para la Vincristina las tres corridas para determinar el punto eutéctico están dadas por las gráficas Nos. 12, 13 y 14, éstas tienen un comportamiento muy semejante en los valores de resistividad en función de la temperatura, y es en las tres que ocurre un cambio significativo en los valores de resistividad entre las temperaturas de -8 y -10°C dados por el congelamiento de la solución sobresaturada; la gráfica No. 15 resume el comportamiento de las tres corridas, y es con esta como pudo observarse claramente el cambio entre -8 y -10°C ya mencionado.

8.2.5. Vincristina (Punto de fusión)

Las tres corridas para determinar el punto de fusión están representadas por las gráficas Nos. 16, 17 y 18; en éstas los valores de resistividad-temperatura; al ir incrementándose la temperatura de -12 a -6°C , se dio una línea completamente recta en las gráficas 16 y 18; la gráfica No. 17 presentó un pequeño incremento a -8°C .

Pero las tres corridas presentaron cambios significativos con un intervalo de inflexión entre los -6 y -4° C que es debido al paso del estado sólido al líquido para una solución de Vincristina. Por otro lado, la gráfica No. 19 resume las tres corridas para la determinación del punto de fusión y en ésta también se observa el cambio significativo en los valores de resistividad entre los -6 y -4° C.

8.2.6. Vincristina (P. eutéctico - P. de fusión)

La gráfica No. 20 representa los dos comportamientos al enfriar y después calentar una solución de Vincristina, pero a diferencia del Cisplatino las dos líneas siguen caminos muy semejantes y en los cambios que surgen puede observarse el cambio para el enfriamiento entre los -8 y -10° C (congelamiento) y los -6 y -4° C (fusión) para el calentamiento.

8.2.7. Carboplatino (Punto eutéctico)

Las tres diferentes corridas para la determinación del punto eutéctico para una solución de Carboplatino, están dadas por las gráficas Nos. 22, 23 y 24; entre ellas se da un comportamiento muy semejante durante un enfriamiento después de los -10° C; para cada corrida existe un cambio fácil de observar entre -10 y -15° C que es donde se presenta la inflexión en la gráfica dado por el congelamiento de la solución sobresaturada, la cual hace que se incrementen considerablemente los valores de resistividad. Cabe mencionar que existe un comportamiento muy similar entre una solución de CISPLATINO Y CARBOPLATINO (Ver Gráficas 2, 3 y 4). Por otro lado, al ver el resumen de las tres corridas para la determinación del punto eutéctico puede definirse como un intervalo entre -10 y -15° C; La gráfica No. 25 resume las tres

corridas para la determinación del punto eutéctico en las que se observa el incremento de resistividad entre las temperaturas -10 y 15° C.

8.2.8. Carboplatino (Punto de fusión)

Las gráficas Nos. 26, 27 y 28 representan los valores encontrados de resistividad en función de la temperatura para cada una de las tres corridas de prueba para la determinación del punto de fusión; es importante mencionar que al igual que para la determinación del punto eutéctico, se tuvo también un comportamiento muy semejante a Cisplatino, comparando las Gráficas Nos. 6, 7 y 8 con las de Carboplatino y el punto de fusión se pudo establecer como un intervalo de temperaturas -5 y 0° C en donde la solución de Carboplatino se funde, variando con esto los valores de resistividad por debajo de 1 Mohm. Lo anterior también se puede determinar gráficamente con los valores promedios de las tres corridas (Ver Gráfica No. 29) y en ella nuevamente se puede definir el intervalo de temperatura de fusión entre -5 y 0° C.

8.2.9. Carboplatino (Punto eutéctico – punto de fusión)

La gráfica No. 30 define el diferente comportamiento que guarda la línea eutéctica y la línea de fusión, aunque entre -40 y -30° C se tiene un comportamiento muy semejante, se da una separación muy fuerte entre los -30° C y los -5° C, que es posteriormente a esta temperatura cuando se dan los cambios de resistividad durante el enfriamiento o el calentamiento de la solución de Carboplatino; en esta gráfica además se puede observar como el intervalo de cambio notable en resistividad entre -10 y -15° C (eutéctico) y -5 y 0° C (fusión).

**ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA**

9. CONCLUSION

Por el análisis realizado de los resultados se puede concluir que se pudo realizar el análisis térmico en base a la resistividad para determinar los puntos eutécticos y de fusión de los principios activos Cisplatino, Vincristina y Carboplatino y que por la manera de determinarlos (gráficamente se puede hablar de un rango de temperaturas en las cuales se realiza el cambio del estado líquido al sólido correspondiente al punto eutéctico y del sólido al líquido como el punto de fusión; quedando de la siguiente manera:

PRODUCTO	TEMPERATURA (PUNTO)	TEMPERATURA (PUNTO)
	EUTECTICA	FUSIÓN
CISPLATINO	De -10 A -15° C	De -5 a -0° C
VINCRISTINA	De -8 a -10° C	De -6 a -4° C
CARBOPLATINO	De -10 a -15° C	De -5 a -0° C

10. RECOMENDACIONES

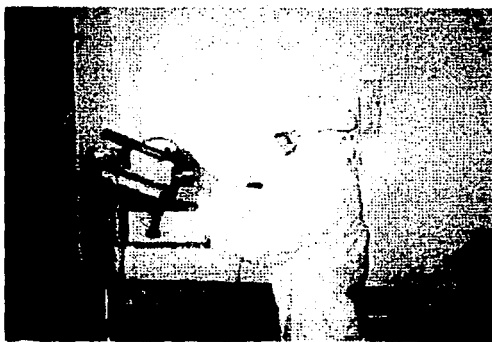
Tomando en consideración la optimización de la metodología empleada sería recomendable emplear un equipo para medir la resistividad con una mayor capacidad y así poder tener mas datos, por otro lado contar además con un registrador para obtener durante los cambios críticos de resistividad también datos más precisos de tiempo, temperatura y resistividad. Este trabajo complementado con un estudio cryo-microscópico para poder definir el comportamiento de la solución y del o los cristales durante el enfriamiento-calentamiento, podría dar una combinación más precisa en la determinación de los puntos o temperaturas eutécticas y de fusión.

ANEXO 1



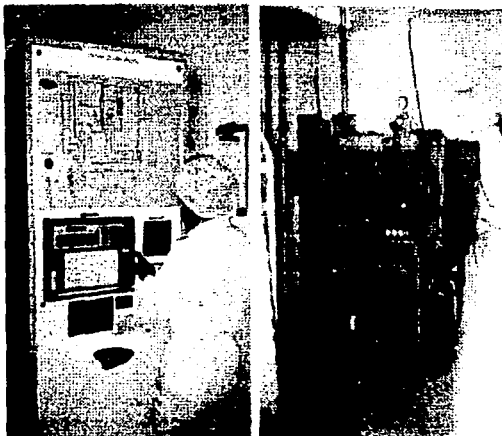
ASPECTOS GENERALES DEL AREA Y EQUIPOS EMPLEADOS

ANEXO 2



EQUIPO DE PRUEBA Y PREPARACION DE LA MUESTRA

ANEXO 3



PARTE FRONTAL Y POSTERIOR DEL EQUIPO DE EXCLAMAMIENTO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 4



PARTE FRONTAL Y POSTERIOR DEL EQUIPO DE PRUEBA

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Equipar, "Principios Básicos de Liofilización", *Pharma news*, 4(4), 1993, P. 36- 39.
2. Groves, M. J., "Sterile Pharmaceutical Manufacturing", Chicago, 1991, P. 79-107.
3. Arno, T. P. Skarabanja, Et al, "Lyophilization of Biotechnology Products", *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Tecnology*, 1994, 48 (6), P. 311-316.
4. Carleton, J.F., "Validación of Aseptic Pharmaceutical Processes", New York 1986, P. 595-631.
5. Leon, Lanchman, Ph. D. "The theory and Practice of Industrial Farmacy", Philadelphia, 1986, P. 63-65, 662-663.
6. Finn-Aqua, "Fundamentals of Freeze-Drying", s/a, Santasalo Germany, P. 4-14.
7. Herman, J., "Farmacotécnia Teórica y Práctica", México, D.F., 1984 Tomo III, P. 969-1049.
8. Snow man, J. W., "Formulación anual Cycle Development for Lyophilizacion: First Steps", *Pharmaceutical Engineering*, 1993,13 (6), P. 26-34.
9. Seidenader W. N., "Semiautomated inspection Versus Fully Automated Inspección of Lyophilized products", 1994, *PDA Juornal of Pharmaceutical Science and Tecnology*, 48 (6), P. 304-305.
10. Graff, D., "Factors Affecting the Statical Parameters and Patterns of Distribution of Residual Moistures an Arrays of Samples Following Lyophilization", *Journal of parentaral Science anual Tecnology*", 1990, 44 (3), P. 118-139.
11. Adeyinka Williams, Et al., "low Temperature Properties of Lyophilized Solutions and their Influence on Liophilization Cycle Desing: Pentamirine isethionate", *Juornal of Farmaceutical Science and Tecnology*", 1994, 48 (3), P. 135-139.

12. Skarabauja, T.P. et al. "Lyophilization of Biotechnology Products"; PDA, Journal of Pharmaceutical Science and Technology; 48(6), 1994. P. 311-316.
13. Snowman, J. W. "Formulation and Cycle Development for Lyophilization: First Steps"; Pharmaceutical Engineering, 13(6), P. 26-34 (1993).
14. S.L. Nail, "The effect of Chamber Pressure on Heat Transfer in the Freeze Drying of Parenteral Solution", Journal Parenteral Drug Association, 34, P. 358 (1980).
15. M.J. Pikal, M.L. Roy and S. Shah, "Mass and Heat Transfer in Vial Freeze-drying of Pharmaceutical: Role of the Vial", Journal Pharmaceutical Science; P. 736, 1224 (1984).
16. T.W.G. Rowe, "Freeze-Drying of Biological Materials: Some Physical and Engineering Aspects", Current Trends in Cryobiology, Plenum Press, New York, P. 61 (1970).
17. Maron and Prutton, "Fundamentos de Físicoquímica", México, 1999, P. 351-369.