



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

EFFECTO DE LA TEMPERATURA EN
FORMULACIONES DEL COMPLEJO "B"
EN INYECTABLES

T E S I S

Que para obtener el título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a :

MARIA GUADALUPE GUTIERREZ ACEVES



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CLAS TESIS 1978
"Q" U.T. 217
.CHA _____
400 _____ 209



JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: ETELVINA MEDRANO DE JAIMES

VOCAL : ANDRES ZUÑIGA PADILLA

SECRETARIO: MARIA TERESA COPPOLA FERNANDEZ

1er. VOCAL: JOSE LUIS IBARMEA AVILA

2do. VOCAL: HECTOR JARA FARJEAT

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

LABORATORIO LAMBDA S.C.

SUSTENTANTE: MARIA GUADALUPE GUTIERREZ ACEVES

ASESOR DEL TEMA: Q.F.B. ANDRES ZUÑIGA PADILLA

A mis padres:

TERESA ACEVES DE GUTIERREZ

ARCADIO GUTIERREZ DAVILA

Doy gracias a quienes
con su ejemplo y ayuda
me hicieron lograr un anhelo
y alcanzar metas superiores.

Su hija.

A mis hermanos

VERONICA PATRICIA GEORGINA NORMA JAIME MOISES
BENJAMIN GUILLERMO

A quienes sirva de estímulo
este trabajo
y logren sus aspiraciones.

A mi tía:

LUZ GUTIERREZ DAVILA

Agradezco la ayuda a mis maestros:

Q.F.B. Miguel Angel Ceballos.

Q.F.B. José Luis Ibarnea.

Q.F.B. Héctor Jara Farjeat.

Q.F.B. Etelvina Medrano de J.

Q.F.B. Andrés Zúñiga Padilla.

Así mismo agradezco la valiosa ayuda de:

Q.F.B. Alberto Navarrete V.

Agradezco al laboratorio Lambda S.C, me
haya permitido realizar la parte experimen-
tal de éste trabajo.

EFFECTO DE LA TEMPERATURA EN FORMULACIONES

DEL COMPLEJO "B" EN INYECTABLES

T E M A R I O

- I. OBJETIVO
- II. GENERALIDADES
- III. DOSIS
- IV. PARTE EXPERIMENTAL
 - a) Formulaciones
 - b) Pruebas de Estabilidad
 - c) Parámetros a determinar
 - d) Métodos de Control
- V. RESULTADOS
- VI. DISCUSION Y CONCLUSIONES
- VII. BIBLIOGRAFIA

OBJETIVO

La razón para presentar éste trabajo obedece al deseo de desarrollar la mejor formulación posible de un polivitamínico inyectable.

GENERALIDADES

Existe en la actualidad una gran demanda de polivitamínicos sobre todo del complejo B en solución inyectable. En 1975 la venta total de polivitamínicos ascendió a \$26,229,000.00 del cual el 90% fué de polivitamínicos inyectables. Por ésta razón se considera que en la actualidad es de gran importancia presentar en el medio un polivitamínico que reúna las mayores ventajas para el paciente y satisfaga sus necesidades.

Los problemas primordiales que presenta un polivitamínico inyectable se relacionan principalmente con su estabilidad, pues las vitaminas cuando no se encuentran en un medio adecuado fácilmente se degradan. Por ésta razón se considera de gran importancia que una mezcla de vitaminas se encuentre en las mejores condiciones respecto a:

- i. Formulación $\left\{ \begin{array}{l} \text{vehículos} \\ \text{excipientes} \end{array} \right.$
- ii. Material de acondicionamiento
- iii. Almacenamiento

Estos factores se van a evaluar mediante un estudio de estabilidad acelerada física y química, de las formas farmacéuticas que se presentan.

FABRICACION DE LOS PRODUCTOS PARENTERALES.

Se entiende por productos parenterales aquellos cuya administración es a través de las capas de la piel, membranas y mucosas. Comúnmente son soluciones, suspensiones e implantes sólidos tisulares. Deben estar libres de contaminantes, partículas, pelusas, microbios y componentes tóxicos, para lograr un alto grado de pureza. Estas características son las que distinguen a éstos tipos de productos de las demás formas farmacéuticas por lo que su fabricación debe hacerse bajo estrictas reglas de esterilidad.

Los departamentos responsables en un laboratorio farmacéutico de la fabricación de los productos parenterales son: Comercialización, Desarrollo, Producción, Control y Acondicionamiento.

DESARROLLO

El objetivo que persigue un producto farmacéutico es producir un efecto paliativo, preventivo ó curativo en un paciente. Las vías de administración de los productos parenterales son: intramuscular, intraespinal, subcutánea e intradermal. El vehículo más comúnmente usado para estos productos es el agua esterilizada para uso inyectable. También pueden ser aceites compuestos, glicoles, etc.

La naturaleza de una preparación influye en la rapidez de absorción, acción del fármaco y duración del efecto, por lo que para formular una forma parenteral es necesario hacer un estudio clínico. Debe tomarse en consideración que el vehículo de elección no cause irritación sobre los tejidos, ésta irritación también puede ser causada por degradación del producto cuando ha sufrido cambios químicos por ejemplo durante la esterilización térmica.

VEHICULOS.

El vehículo más frecuentemente empleado es el agua. Las cualidades que ésta debe poseer están descritas en la monografía

de agua para inyección en la U.S.P.XVIII pág. 778.

Una de las pruebas más importantes que se hacen al agua para inyección para determinar su calidad es la determinación de sólidos totales, así como debe estar libre de pirógenos.

SOLVENTES NO ACUOSOS.

Cuando no es posible usar agua como solvente ya sea por razones físicas, químicas y ó farmacológicas del principio activo, la elección del solvente debe realizarse con gran cuidado - pues éste no debe interaccionar en forma adversa con los ingredientes de la formulación así como no ser irritante, tóxico ni sensibilizante. Para seleccionarse se toman en consideración sus propiedades físicas como densidad, viscosidad, miscibilidad y polaridad, así como estabilidad, actividad de solvente y toxicidad.

SOLUTOS.

Los integrantes de una formulación parenteral deben ser lo más puros posibles tanto física como químicamente, estar libres de contaminación microbiana y pirógenos.

ADITIVOS.

Estas sustancias incluyen solubilizantes, antioxidantes, agentes quelatantes, buffers, tonificantes, agentes antibacterianos y antifúngicos, etc. Estas sustancias no deben ser tóxicas al paciente, no deben interferir con la eficacia terapéutica ni con la valoración del principio activo y deben permanecer activos a lo largo de la vida media del producto.

Agentes antibacterianos.

Se incluyen en formulaciones en concentraciones bacteriostáticas o bactericidas en general en todos los productos parenterales.

Antioxidantes.

Se integran a una formulación como protectores del producto tocando es susceptible de oxidación, especialmente cuando el producto se esteriliza por temperatura.

Los antioxidantes se clasifican en dos tipos:

- 1) Reductores (donde se oxidan en la formulación).
- 2) Bloqueadores (donde bloquean una cadena de reacción oxidativa en la cual no se consumen).

Dentro de la formulación los antioxidantes también pueden formar complejos con catalizadores o bien pueden sinergizar su acción al combinarse con otros compuestos.

Cuando en una formulación hay oxígeno, es necesario disminuir el efecto antioxidante de éste por lo que se acostumbra sustituirlo por gases inertes o dióxido de carbono.

Buffers.

Se adicionan para mantener un pH adecuado. Los más usados son buffers de acetatos, citratos y fosfatos. Sirven como tonificantes y estabilizadores del pH en una solución.

Tonificantes.

Al adicionarse a un producto parenteral reducen el dolor al momento de la aplicación por el impedimento de efectos endo y exoosmóticos.

ENVASES

Los más comunmente usados son los envases de vidrio. No existen totalmente no reactivos, sus propiedades físicas y químicas afectan la estabilidad del producto.

Los envases plásticos son de estructura polimérica. Tienen bajo contenido de ingredientes entre los que se encuentran los plastificantes y antioxidantes.

Los envases de vidrio están compuestos de dióxido de silicio, modificado físicoquímicamente con óxidos de sodio, potasio, magnesio, aluminio, bromo. Los dos tipos de vidrio más usados son de soda-lima y borosilicato. La U.S.P. establece el método de evaluación de la resistencia química del vidrio y en base a estas pruebas los compuestos de vidrio se clasifican en cuatro tipos:

Tipo I. Vidrio borosilicato de alta resistencia (se usa para productos no parenterales).

- Tipo II y III. Vidrio soda-lima para productos de vehículos no acuosos, polvos reconstituyentes.
- Tipo IV. Para sólidos, soluciones orales, suspensiones, emulsiones y líquidos de uso externo.

TAPONES

Se usan en general para sellar frascos viales, son de naturaleza suave y elástica. En su composición entran diversos ingredientes principalmente el látex (caucho natural), el azufre (agente vulcanizante), el 2-mercaptobenzotiazol (acelerador), dióxido de zinc (activador), antioxidantes y lubricantes.

Algunas de las propiedades de los tapones son la elasticidad, dureza, porosidad. No deben ser de consistencia dura que se fragmente al introducir en su superficie una aguja, ni tan poroso que permita el paso de vapor de agua y gases. Se ha demostrado que recubierto con teflón se protege contra la absorción y lixiviación.

FORMULACION

Un producto parenteral se integra por el principio activo, componentes del vehículo y material de acondicionamiento. Los cuales deben evaluarse para determinar si existen entre sí interacciones que puedan afectar el producto. Para realizar la formulación de un nuevo fármaco es necesario conocer las propiedades físicas, químicas, fisicoquímicas y farmacológicas del principio activo.

El uso de los solventes debe realizarse en base a la solubilidad del principio activo y compatibilidad fisiológica con el organismo. Muchas veces para alcanzar la solubilidad adecuada para un producto se usa la cosolvenia. Las soluciones acuosas generalmente están afectadas por reacciones de degradación por lo que es muy importante el pH el cual debe ser lo más compatible con el principio activo para dar una fórmula que no pierda rápidamente sus propiedades.

ES conveniente acondicionar la forma farmacéutica con atmósfera de nitrógeno o bióxido de carbono los que van a disminuir las reacciones de hidrólisis que puedan presentarse por estar ésta solución en contacto con la atmósfera y adicionando metabisulfito de sodio al 0.1% como antioxidante. Este tipo de problemas no ocurren con vehículos no polares como los aceites com- puestos aunque la pequeña cantidad de agua que contengan produzca ligeras reacciones, el único inconveniente es que debido a su viscosidad es difícil su aplicación y por consiguiente producen dolor.

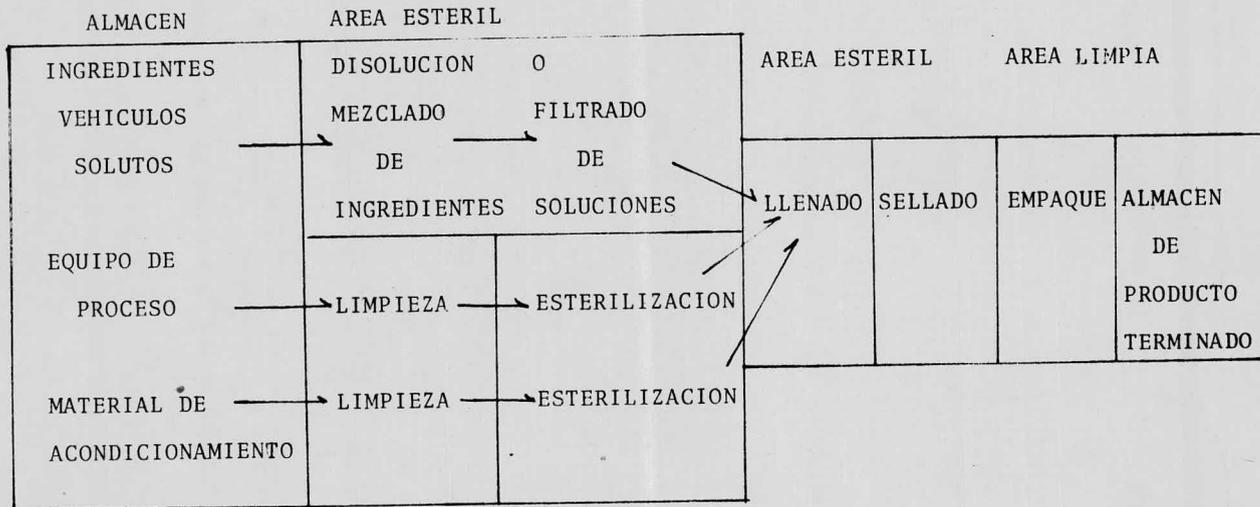
Los aditivos más generalmente usados son los siguientes: agentes antibacterianos, antioxidantes, amortiguadores y tonificantes. AGentes quelatantes como la sal disódica o disodicocalcica de E.D.T.A. en concentraciones de 0.05%; actúan secuestrando pequeñas cantidades de metales pesados que libres podrían catalizar una reacción de oxidación de los componentes de la formulación.

PRODUCCION

El proceso de producción incluye los pasos desde planeación del proceso adquisición de materias primas y materiales de acondicionamiento, integración de los ingredientes de la fórmula hasta el empaque y almacenamiento del producto para su venta. FACTor muy importante en éste proceso es el personal que debe estar bien adiestrado.

El siguiente diagrama muestra más objetivamente el - paso de los materiales a través de varias etapas del proceso de producción donde están indicados los pasos a seguir en la áreas respectivas de mezclado de los componentes de la formulación, filtrado, llenado. El equipo y material de acondicionamiento deben estar bien lavados, esterilizados y despirogenados de acuerdo a lo especificado antes de su uso;

Se recomienda para la esterilización el uso de autoclaves de dos puertas para que el equipo de ahí pase directamente al área de llenado sin contaminación, o bien puede pasarse el equipo a través de compuertas pequeñas fácilmente - pueden cerrarse. Si bien éstas consideraciones no son posibles deberán desinfectarse cuando se transfieran al área aséptica. Los demás componentes de una formulación deberán introducirse en las áreas de llenado en forma adecuada para que el estado de asepsia se mantenga.



PRUEBAS DE ESTABILIDAD

ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA

- a) Definición
- b) Fundamento
- c) Desarrollo
- d) Evaluación de resultados
- e) Ventajas

DEFINICION

Las degradaciones que sufre una forma farmacéutica son de naturaleza química y están condicionadas por diferentes factores como son: pH, temperatura, concentración de los reactivos, radiación y catálisis.

FUNDAMENTO

Cuando se establece el orden de una reacción, se puede predecir de que forma varía una reacción conforme a la concentración del reactivo. En general la mayoría de las formas farmacéuticas se pueden tratar como de cero-orden, primer orden y pseudo-primer orden.

Reacciones de Primer Orden.-

Las reacciones de primer orden son aquellas en las que la velocidad de la reacción depende de la primera potencia de la concentración de un solo reactivo ($v = kC$)

Una sustancia se descompone directamente en uno o más productos en éste tipo de reacciones. La velocidad de la reacción es directamente proporcional a la concentración de la sustancia reaccionante. Esto se expresa en la siguiente forma matemática:

$$v \propto c$$

$$v = \frac{-dC}{dt}$$

$$\frac{-dC}{dt} = kC \quad \dots (1)$$

Integrando la ecuación (1):

$$\frac{-dC}{C} = k dt \quad \dots (2)$$

Obtenemos
$$-\ln C \int_{x_i}^x = kt \int_{t_i}^{t_x} \quad (i = \text{cte. de integración})$$

$$-\log C \int_{x_i}^x = \frac{k}{2.303} t \int_{t_i}^{t_x} = \text{cte.} \dots \dots \dots (3)$$

Usando ésta ecuación para una reacción de primer orden se tiene una línea recta; cuando se grafica el logaritmo de la concentración contra el tiempo, se tiene una gráfica como la siguiente:

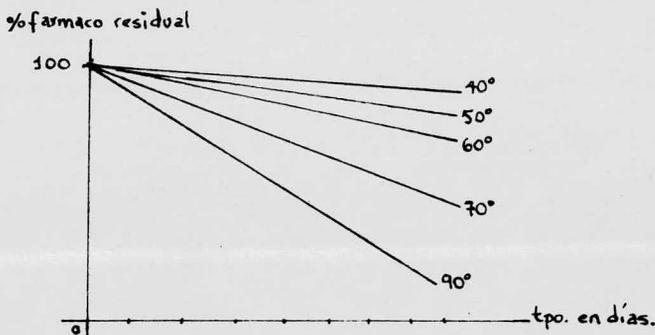


Fig. (a)

La constante velocidad de reacción 'k' se puede calcular multiplicando la pendiente de la línea por 2.303

Si se integra la ec. (3) entre los límites t_1 y t_2 y C_1 y C_2 resulta lo siguiente:

$$\int_{C_1}^{C_2} \frac{dC}{C} = k \int_{t_1}^{t_2} dt \dots \dots (4)$$

$$-(\ln C_2 - \ln C_1) = k (t_2 - t_1) \dots (5)$$

Con ésta ecuación se puede calcular la degradación de una sustancia en el intervalo de tiempo ($t_2 - t_1$)

Cuando se conoce la concentración del fármaco en los 2 tiempos y t_1 es el t_0 a la C_0 y t_2 es cualquier tiempo "t" a la concentración "C", la ecuación (5) puede expresarse en la siguiente forma:

$$k = \frac{2.303}{t} \log \frac{C_0}{C} \dots\dots (6)$$

Mediante ésta ecuación se puede calcular "k" a cualquier tiempo "t"

Se puede comprobar si una reacción sigue cinética de primer orden, determinando k a diferentes intervalos de tiempo en la ec. (5) ó (6) y notando si éstos valores son constantes, ó graficando logaritmo de C vs t.

La ec. (6) puede escribirse de la siguiente forma:

$$k = \frac{2.303}{t} \log \frac{a}{(a-x)} \dots\dots\dots (7)$$

Donde a= C_0 y x= canti. reactivo en el tiempo t
 (a-x) = cant. de reactivo que queda en el tiempo t.

Tiempo de vida media.- Es el tiempo que requiere una forma farmacéutica para que su concentración disminuya en un 50%, y su expresión matemática es la siguiente:

$$\begin{aligned} t_{1/2} &= \frac{2.303}{k} \log \frac{C_0}{C} = \frac{2.303}{k} \log \frac{100}{50} \\ &= \frac{2.303}{k} \log 2 = \frac{0.693}{k} \end{aligned}$$

entonces $t_{1/2} = \frac{0.693}{k} \dots\dots\dots(8)$

$T_{10\%}$.- Es el tiempo en el cual la concentración de un fármaco disminuye en un diez porciento. Se calcula de la siguiente forma:

$$t_{10\%} = \frac{2.303}{k} \log \frac{100}{90} = \frac{0.105}{k}$$

$$t_{10\%} = \frac{0.105}{k} \dots\dots\dots(9)$$

En éste caso t es independiente de la concentración. Se puede igualar t con t_{10%} de la forma siguiente:

$$k = \frac{0.693}{t_{1/2}} \qquad k = \frac{0.105}{t_{10}}$$

$$\frac{0.693}{t_{1/2}} = \frac{0.105}{t_{10\%}}$$

$$t_{1/2} = 6.6 \quad t_{10\%}$$

Como resúmen de ésta discusión, se puede decir que el conocimiento de la constante de velocidad de reacción (k) nos permite calcular la cantidad de fármaco que se degrada en un período de tiempo dado.

LA ENERGIA DE ACTIVACION

El conocimiento de la relación que hay entre la velocidad de una reacción y la temperatura es muy necesario en el desarrollo de un producto farmacéutico. Cuando las muestras son sometidas a condiciones **exageradas** de temperatura de éstos datos es posible determinar la estabilidad de la formulación a temperatura ambiente.

La ecuación de Arrhenius nos permite expresar la influencia de la temperatura sobre la velocidad de la reacción de la siguiente forma:

$$K = S e^{-Ea/RT} \dots\dots\dots(10)$$

Donde:

- K - es la constante de la velocidad de la reacción
- R - es la constante general de los gases (1.987 cal/mol)

T - es la temperatura absoluta

S - Factor de frecuencia

S es el factor que mide la frecuencia de colisiones que existen entre las moléculas en el momento de la reacción.

Expresando en base decimal la ec. (10), se transforma en la siguiente ecuación:

$$\log. k = \frac{-Ea}{2.303R} \cdot \frac{1}{T} + \log S \dots\dots (11)$$

Donde log S se considera constante y la pendiente está dada por $-Ea/ 2.303 R$.

Ea. Es la energía necesaria para que una reacción se realice.

Si se grafica K contra $1/T$, se obtiene una recta en la que por extrapolación se obtiene el valor de K a temperatura ambiente; a partir de éstos datos se puede obtener $T_{10\%}$

La siguiente gráfica representa la recta que se obtiene el graficar varias temperaturas:

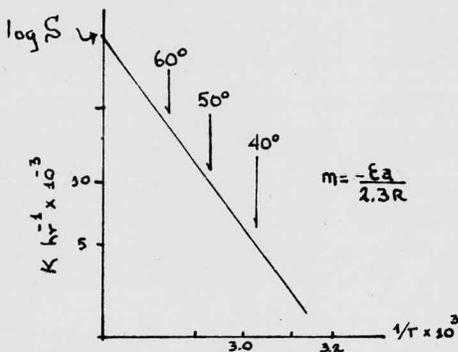


fig. (b)

Para calcular K a bajas temperaturas se puede usar la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{d \ln K}{dt} = \frac{Ea}{RT^2} \dots\dots\dots (12)$$

que por integración entre los límites K_1 y K_2 , T_1 y T_2 de la siguiente ecuación:

$$\log \frac{K_2}{K_1} = \frac{E_a}{2.303 R} \frac{(T_2 - T_1)}{T_2 T_1} \dots\dots\dots(13)$$

El uso de la gráfica donde se relaciona K contra $1/T$ está su-
 peditado al mecanismo de degradación de cada reacción. Si un -
 producto farmacéutico se degrada mediante el proceso de solvó-
 lisis, por ejemplo en las reacciones en solución que general-
 mente tienen Eactivación dentro del rango de 10 a 30 Kcal/mol;
 resulta objetivo el aumento de K que se obtiene a elevadas tem-
 peraturas, pero si el factor determinante en una reacción el -
 la fotólisis o difusión donde E_a alcanza solo magnitudes de 2 a
 3 Kcal/mol., no resulta objetivo el estudiar el efecto de la -
 temperatura sobre la reacción pues su influencia es pequeña; en
 las reacciones de pirólisis donde la E_a alcanza de 50 a 70 Kcal/
 mol, el valor de K que sería grande a altas temperturas, no será
 de significancia práctica al calcularse a temperatura ambiente.

PRUEBAS DE ESTABILIDAD FISICA Y QUIMICA
DE FORMAS FARMACEUTICAS DOSIFICADAS

ESTABILIDAD QUIMICA

La exposición anterior ilustra que es posible aplicar los principios de la Cinética Química para estudiar la degradación de un fármaco activo en solución así como para determinar los mecanismos responsables de ella.

Resulta más difíciles estudiar 2 o más principios activos en una forma farmacéutica dosificada líquida. Debido al contenido de diversos ingredientes en la mayoría de las formulaciones farmacéuticas pueden ocurrir interacciones entre los componentes así como que cada principio activo tenga distintas características de degradación. Lo ideal sería poder estudiar el comportamiento de degradación de cada ingrediente en forma individual en la mezcla, pero es difícil, consume tiempo y resulta costoso. Pero, para predecir la estabilidad no es necesario determinar los mecanismos de degradación. La forma general de evaluar la estabilidad de cualquier componente en una forma farmacéutica es mediante la determinación de alguna propiedad de la degradación como una función del tiempo.

Se puede linearizar ésta función conforme a un orden de reacción de cinética química y por esto es posible obtener la dependencia de la degradación con la temperatura con la información de pruebas en condiciones exageradas de corta duración se puede determinar la estabilidad química de uno o más ingredientes activos así como colorantes, preservativos, antimicrobianos para un prolongado almacenaje de determinada forma farmacéutica.

Se estudió la degradación térmica del ácido ascórbico, vit. B₁₂, ácido fólico, vit. A, alcohol β -pantotínico y clorhidrato de tiamina en un polivitamínico mediante ecuaciones de cero y primer orden. De los resultados obtenidos de muestras almacenadas bajo condiciones aceleradas se predijo la estabilidad de las muestras en condiciones a temperatura ambiente.

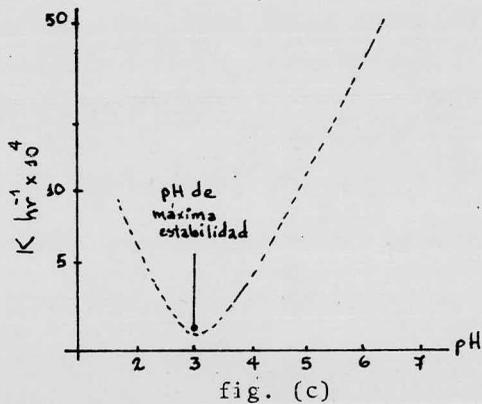
La estabilidad en una emulsión líquida multivitamínica aceite/agua (o/w) conteniendo fluoruro de sodio y vitaminas A, B₆, D y ácido ascórbico como ingredientes activos, fué estudiada en condiciones aceleradas de almacenaje para predecir su vida media. Se trataron los datos mediante ecuaciones de Cinética de cero y primer orden determinando el pH de óptima estabilidad así como la concentración del ácido ascórbico para probar la vida media de 2 años del producto. Fué posible hacer ésta estimación basándose en un estudio de temperatura acelerada de 30 días. Subsecuentemente la estabilidad que se obtuvo se corroboró con datos de temperatura ambiente.

pH

Una reacción química catalizada por iones hidroxilo y oxhidrilo se ve muy influenciada por el pH, la hidrólisis alcalina se efectúa a un alto rango de pH, en el rango de pH intermedio la catálisis se realiza ya sea por iones hidroxilo u oxhidrilo o bien independientemente del pH y a pH bajo las reacciones se catalizan por iones hidroxilo. Por lo que puede decirse que las constantes dentro de pH intermedio son menos que las existentes en los pH extremos.

Para determinar la influencia del pH en una reacción de degradación se mide la constante de velocidad (o grado de descomposición) de la formulación a diferentes rangos de pH, se grafica log de K contra pH; el punto de inflexión de la gráfica

va a indicar que ése es el pH de máxima estabilidad. El conocimiento de éste punto sirve como guía para desarrollar un medicamento, comprobando así si el pH se encuentra dentro de los límites fisiológicos como de estabilidad. La relación entre K y pH se muestra en la siguiente gráfica:



ESTABILIDAD FISICA

Existe un número considerable de reportes en relación a pruebas de estabilidad química de ingredientes activos en formas farm. dosificadas pero hay escasez de reportes referentes a pruebas de estabilidad física. Tanto para los niveles farmacéuticos y terapéuticos, los cambios físicos que pueden experimentar los ingredientes activos en las formas farmacéuticas pueden ser tan serios o más que los producidos por la inestabilidad química.

Como ejemplo de los cambios físicos que pueden experimentar las formas farmacéuticas tenemos la formación de cristales, cambio en formas cristalinas, aumento o disminución en el grado de disolución y tiempo de desintegración, rompimiento de emulsiones, endurecimiento de suspensiones, pérdida del color, desarrollo de color y sedimentación o desarrollo de grumos en soluciones. Si se forman cristales en una suspensión, esto puede provocar que haya un cambio en el grado de absorción y en la efectividad de los niveles terapéuticos. En un ungüento o crema la formación de cristales puede producir que disminuya la absorción o se irrite la piel. Si en una suspensión cambia la forma cristalina de un esteroide, éste puede transformarse a una forma terapéuticamente inactiva.

INFLUENCIA DEL MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO EN LA ESTABILIDAD DE FORMAS DOSIFICADAS

Es de gran importancia almacenar una forma farmacéutica en el envase adecuado, pues un acondicionamiento defectuoso puede hacer que ésta resulte inestable. A pesar de que la fórmula en sí sea inestable, por consiguiente es esencial, hacer una evaluación de la influencia del material de acondicionamiento en la estabilidad del producto y efectividad del envase en cuanto al almacenaje y exposición a condiciones ambientales variadas como temperatura, luz y humedad para cada producto farmacéutico en particular.

Generalmente los materiales que más se emplean como constituyentes de material de acondicionamiento de productos farmacéuticos son: el vidrio, metal, plástico y hule.

VIDRIO.- El vidrio es el envase más comúnmente empleado para el almacenamiento de formas farmacéuticas dosificadas debido a su gran resistencia a condiciones ambientales y a sustancias líquidas y sólidas de distinta composición química. Además, el vidrio tiene como ventaja que puede alterarse su composición química dando un producto ajustado en sus propiedades radiactivas y comportamiento químico. Aunque tiene muchas ventajas sobre otros materiales de acondicionamiento, sus principales defectos son que libera álcali y residuos insolubles en los líquidos que almacena. Estos defectos se han corregido en la composición del vidrio disminuyendo el contenido de sodio o sustituyendo el dióxido de sodio por otros óxidos; de ésta forma se logra que el vidrio deje de liberar cationes alcalinos a los líquidos en general.

Para aumentar la resistencia del vidrio a la liberación de álcalis se ha usado una técnica que consiste en tratar la superficie produciendo una capa de álcali que se pule a fuego siendo de mayor resistencia que las capas internas del vi-

rio. Otra técnica consiste en tratar la superficie del vidrio con dióxido de azufre en presencia de vapor de agua y calor, logrando que la superficie alcalina reaccione con el dióxido de azufre y por consiguiente el vidrio se haga más resistente. La alta resistividad que logra éste vidrio se debe a que se forma una capa de iones hidronio que se hace compacta al secarse y expulsar el agua. De esta forma el sodio en la capa se diluye muy lentamente. En la actualidad se han desarrollado muchos fármacos que por su alta potencia se administran en pequeñas dosis y su estabilidad puede verse afectada al liberarse alcalis solubles en el envase de vidrio. Como medida de seguridad es conveniente adicionar un buffer cuando se trate de una forma farmacéutica líquida para que de esta forma se elimine cualquier efecto que se deba a una alteración del pH en caso de liberarse álcali.

Algunas veces se ha encontrado la presencia de residuos insolubles en soluciones almacenadas en envases de vidrio. El tipo de vidrio juega un papel muy importante en la formación de residuos por ejemplo: se pueden formar residuos en envases que no contienen boro-silicatos cuando éstos son sometidos a autoclave, pero también la formación de residuos ocurre en los envases de boro-silicatos a temperaturas mayores que las usadas en autoclave.

Los residuos pueden presentarse con soluciones de citratos, tartratos, fosfatos y álcalis. Se ha visto que si se trata los envases con soluciones de ácido diluido se retarda la formación de residuos.

La energía radiante puede producir alteraciones físicas y químicas en muchas formas farmacéuticas. Las radiaciones pueden producir aumento o disminución del color, potencialización de una reacción de óxido-reducción producido por consiguiente una degradación del fármaco, rancidez en formulaciones oleosas, pérdida de olor y cambio de sabor.

Este tipo de alteraciones pueden desaparecer usando vidrio especial para el almacenamiento de las formulaciones farma

éuticas que sean afectadas por la energía radiante. Son usados generalmente 2 tipos de vidrio: El flint, usado ampliamente pero cuya desventaja se debe a que es traslúcido a los rayos de luz por arriba de 300 nm; y el vidrio ambar que es más extensamente usado por la Industria Farmacéutica debido a que tiene la propiedad de filtrar ciertas porciones del espectro.

PLASTICOS.- En la actualidad el uso del plástico para constituir toda o una gran parte de la estructura de envases para productos farmacéuticos es cada vez mayor.

Los plásticos están constituidos por un grupo de polímeros de alto peso molecular con propiedades físicas y químicas diferentes. Este grupo incluye polietileno, polipropileno, poliestireno, polivinilcloruro y muchos otros. El plástico puede ser modificado por diversos tipos de aditivos dando por resultado que tenga diferentes propiedades físicas y químicas así como que se encuentre en distintas densidades. La elección del plástico para envases de productos farmacéuticos tiene que basarse en pruebas de estabilidad para asegurarse que éste no afecte al producto o alguno de sus ingredientes, así como que el producto no tenga efecto sobre el envase.

La desventaja que presenta el envase de plástico en comparación con el envase de vidrio, es que el primero puede presentar permeabilidad en dos direcciones; por consiguiente los componentes del envase pueden ser lixiviados del plástico al líquido. El material contenido en el envase puede ser absorbido o adsorbido por éste y en algunas ocasiones hasta puede reaccionar con los componentes plásticos del envase en forma tanto física como química produciendo por consiguiente deformación del envase.

De un material plástico a otro varían considerablemente las propiedades de adsorción, difusión, reactividad química, lixiviación y permeabilidad. En base a la permeabilidad de un envase plástico la estabilidad química del producto que contenga puede verse afectada de muchas formas. El oxígeno y el bióxido de carbono del aire pueden atravesar el plástico pudiendo catalizar la degradación de fármacos que sean susceptibles a hidrólisis u oxidación; se encontró que una suspensión de tetraciclina cam-

aba sus propiedades organolépticas debido a que el envase de plástico constituido por polietileno era permeable al aire. Si se usan envases plásticos para emulsiones debe hacerse un estudio químico y físico tanto de la solución como del envase. Se reportado que en una emulsión existe paso a través de la pared de polietileno de ciertos componentes produciendo ya sea un escape en el envase o cambio en la emulsión.⁷⁷

El polietileno actúa recubriendo plásticamente en tanto que el aire se difunde dentro del envase aumentando la oxidación e hidratación del producto. Una emulsión puede romperse debido a que el aire deshidrate u oxide la fase oleosa. A éste fenómeno se le llama respiración y se debe a que los envases de plástico se deterioran con el almacenaje. El envase plástico también puede producir y ser responsable de que un producto pierda sus propiedades organolépticas. Debido a la propiedad del plástico de absorber materia, éste puede producir por consiguiente que se pierda el fármaco, agentes antimicrobianos y otros componentes de la solución.

METALES.- También dentro de la Industria Farmacéutica se usan ciertos tipos de metales como envases para productos farmacéuticos. Sistemas dispersos de consistencia suave así como pastas, cremas o ungüentos pueden envasarse en tubos plegables. Los metales que se usan más comúnmente para éste tipo de envases son el estaño, estaño recubierto de plástico, estaño recubierto de plomo, aluminio y aluminio recubierto. Para determinar el tipo de envases constituidos por un solo material se puede hacer rápidamente una prueba de estabilidad. Cuando se trata de tubos recubiertos en la parte interna es necesario determinar si el recubrimiento es inerte con la preparación evaluando su resistencia a los solventes o su resistencia física al rompimiento.

Los tubos de estaño o estaño recubierto son los que más comúnmente se emplean debido a su no reactividad aunque se ha reportado que pueden corroerse por condiciones ácidas o cloruros.

Por consiguiente para aumentar su utilidad se aplican lacas de vinilo y celulosa.

También son muy usados los tubos de aluminio y aluminio recubierto pero se sabe que éste reacciona con emulsiones de alcoholes grasos formando una incrustación blanca en las paredes del envase, siendo también inestables para compuestos que contienen mercurio. Se ha reportado que cuando se usan tubos de aluminio recubierto para preparaciones fuera del rango de pH de 6.5 a 8 son afectados en forma perjudicial.⁸⁰ Aplicando un forro de epóxido en las superficies internas del envase de aluminio aumenta su resistencia al ataque.

CAUCHEO.- El uso más común del caucho dentro de la Industria Farmacéutica es como tapones o bien ensamble de goteros. Se usa principalmente para frascos viales para inyecciones multidosis. El principal problema que puede presentarse al estar el tapón en contacto con la solución vial es el de adsorción de ingredientes activos, preservativos, antibacterianos y otros materiales, así como la extracción de uno o más componentes del plástico por la solución.

Aplicando un forro de epóxido al tapón de caucho disminuye considerablemente la cantidad de extracto lixiviado del tapón por el agua de inyección del vial, pero esencialmente no hay efecto en la absorción del preservativo de la solución. Por consiguiente el recubrimiento de teflón en los tapones previene completamente la adsorción y lixiviación del tapón.

La presencia de residuos del tapón en las soluciones viales podría alterar las propiedades químicas de los ingredientes activos, afectar la toxicidad o pirogenicidad del inyectable interactuar con el fármaco o preservativo de tal forma que produce inactividad o pérdida de la estabilidad química así como alterar la estabilidad física de la formulación debido a la presencia de materia del tapón en la solución.

TAPONES DE HULE

Composición de un tapón de hule:

Ingredientes	contenido(%)	Propósito
Caucho	43.5	elastómero
Sulfato de bario	52.0	
Oxido de zinc	1.7	activador
Acido esteárico	0.8	lubricante
Azufre	0.8	vulcalizante
2-mercaptobenzotiazol	0.4	colorante

Esta es la composición general de un tapón de hule. En la medida que se adicionen otros componentes nos dan los diferentes tipos de tapones con distintas propiedades físicas y químicas. La unidad estructural básica del caucho es el isopreno que está constituido por un carbohidrato lineal insaturado.

Diferentes polímeros de caucho sintético algunas veces se usan para sustituir toda o una parte del polímero natural en un compuesto. Estos incluyen polímeros de neopreno, butilo y silicón.

Las pruebas que se realizan a los tapones son las siguientes:

Pruebas fisicoquímicas y de toxicidad biológica ; publicadas en el N.F. XIII, 1970. Estas pruebas se realizan en extractos de tapones y son: turbidez, pH, metales pesados, agentes reductores y extractantes totales.

Las pruebas biológicas incluyen toxicidad sistémica aguda y pruebas de reactividad intracutánea en animales, toxicidad en cultivos de tejidos, también se incluyen pruebas físicas como medida de la dureza, potencial de fragmentación, elasticidad y conformidad de las dimensiones.

En general se conoce poco sobre la composición química acerca de los distintos tipos de tapones, pues dentro de la Industria Farmacéutica la fórmula de cada uno de ellos no se hace de conocimiento de los consumidores por ser secreto de fabricación del proveedor.

Los tres tipos de tapones más comúnmente usados y que son los que se estudian en éste trabajo son:

HULE NATURAL.

POLIMERO DE BUTILO. es impermeable y se usa para productos liofilizados, se le conoce comercialmente como Gris butilo 815.

ROSA HULE NATURAL. Que es permeable, elástico y se usa para soluciones multidosis. Se le conoce comercialmente como Rosa Hule natural F-124.

PARAMETROS A DETERMINAR

INTRODUCCION.

La aplicación de fisicoquímica en el estudio de la estabilidad de las formas farmacéuticas ofrece ser de considerable ventaja. La realización de pruebas físicas en los productos farmacéuticos muestra en forma rápida y objetiva el comportamiento de los diversos componentes que se quiere evaluar para su acondicionamiento. Sometidos a condiciones físicas como luz, temperatura y humedad; así como tomando diferentes variables de acondicionamiento (tipo de frasco, tipo de tapón), se evalúa en forma rápida cuales serán los componentes de acondicionamiento más adecuados para una forma farmacéutica, con lo que se descarta rápidamente muchas variables. Después de hacerse una evaluación física se hace un estudio del comportamiento de la formulación bajo condiciones aceleradas de temperatura con cuyos datos obtenidos se puede predecir en forma adecuada y exacta la estabilidad a condiciones normales de almacenamiento de la forma farmacéutica por largos períodos.

DOSIS

Las dosis establecidas son las siguientes:

Vitamina	dosis mínima diaria preventiva	dosis mínima diaria curativa
Orhidrato de tiamina	2 mg	10 mg
bioflavina 5 fosfato de calcio	2 mg	4 mg
Orhidrato de piridoxina	2 mg	5 mg
nicotinamida	20 mg	50 mg
Pantenol	3 mg	10 mg
Serum c.b.p.	1 ml	1 ml

Estas dosis están basadas en los límites establecidos por la SSA¹ que corresponden a la mínima concentración efectiva (ME) para cada dosis; preventiva y curativa.

NOTA: A la dosis mínima diaria preventiva se denominará concentración baja (B) y a la dosis diaria curativa se denominará (A) dosis alta.

PARTE EXPERIMENTAL

FORMULACIONES

Se han establecido dos formulaciones:

Vitamina	A	B
B ₁	10 mg	2 mg
B ₂	4 mg	2 mg
B ₆	5 mg	2 mg
Nicotinamida	50 mg	20 mg
D-pantenol	10 mg	3 mg
Agua destilada c.b.p.	1 ml	1 ml

Conservadores.

Vehículo:

Agua destilada para inyectable c.b.p.

PARAMETROS A DETERMINAR

Se prepararon las fórmulas y se evaluaron de la siguiente forma:

ESTABILIDAD FISICA

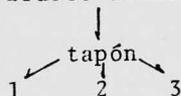
Este estudio se llevó a cabo durante un mes, al término del cual se verificaron las pruebas de apariencia: color de la solución, olor, desprendimiento de aire y aspecto del tapón. Los resultados obtenidos se resumieron en la tabla (I) .

Pruebas:

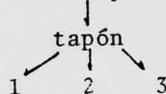
- a. Temperatura ambiente.
- b. Ciclado (temperatura ambiente-refrigeración).
- c. Refrigeración.
- d. Producto a granel.
- e. Producto en envase final.
- f. Temperatura de 35°C.

Las variables de acondicionamiento que se tomaron en cuenta para ésta prueba son las siguientes:

frasco ámbar



frasco transparente



NOTA: tapón 1: rosa F-124.
tapón 2: gris butilo.
tapón 3: hule natural.

EFFECTO DE LA TEMPERATURA EN LA FORMA FARMACEUTICA

Posteriormente al desarrollo de las pruebas físicas, hizo una evaluación de los resultados y se tomaron para la prueba de estabilidad química las dos variables que se consideraron más convenientes por sus ventajas prácticas:

- a. Frasco ámbar.
- b. Tapón rosa F-124.

El programa para las pruebas de estabilidad química es el siguiente:

TIEMPO (semanas)	37°C	50°C	60°C
Tiempo cero	x	x	x
1a. semana	-	x	x
2a. semana	-	x	x
3a. semana	x	x	x
4a. semana	x		
6a. semana	x		
8a. semana	x		
10a. semana	x		
12a. semana	x		

METODOS DE CONTROL

Para llevar a cabo la evaluación de las fórmulas se establecieron los siguientes parámetros:

a) Apariencia.

1. Color de la solución.
2. Olor de la solución.
3. Desprendimiento de aire.
4. Aspecto del tapón.

b) Pruebas químicas.

1. pH.
2. Identidad,
3. Valoración del contenido vitamínico.

APARIENCIA.

Estas pruebas se realizaron mediante pruebas organolépticas.

pH.

Se determinó potenciométricamente.

CONTENIDO VITAMINICO.

La valoración de nicotinamida, riboflavina y tiamina se determinó por métodos fisicoquímicos. Se ensayó la cromatografía en placa fina; método actual se determinó inicialmente su confiabilidad (ver tabla A).

piridoxina se determinó mediante la técnica colorimétrica de
n clorimida que establece la USP XIX (United States Pharma-
peia).

ENTIDAD.

determinaron colorimétricamente para piridoxina y por cromatografía en capa fina para nicotinamida, fiboflavina, y tiamina teniendo el Rf de cada vitamina (ver tabla B).

TECNICA DE VALORACION EN PLACA FINA.

NICOTINAMIDA.

Material:

Placa de sílica gel GF₂₅₄ activada una hora en estufa a 100°.

Sistema:

Agua.

Aplicación:

Para concentración alta: 10 mcl de muestra (50 mg/ml).

Para concentración baja: 10 mcl de muestra (20 ng/ml).

Determinación:

En espectrofotómetro U.V. a una longitud de onda de 264 nm.

CALCULOS:

$$\text{Baja concentración: } \frac{A_p}{A_s} \times 25 = \text{mg/ml}$$

$$\text{Alta concentración: } \frac{A_p}{A_s} \times 50 = \text{mg/ml}$$

NOTA: A_p = absorbancia del problema.

A_s = absorbancia del standard.

TECNICA DE VALORACION EN PLACA FINA.

NICOTINAMIDA.

Material:

Placa de sílica gel GF₂₅₄ activada una hora en estufa a 100°.

Sistema:

Agua.

Aplicación:

Para concentración alta: 10 mcl de muestra (50 mg/ml).

Para concentración baja: 10 mcl de muestra (20 mg/ml).

Determinación:

En espectrofotómetro U.V. a una longitud de onda de 264 nm.

CALCULOS:

$$\text{Baja concentración: } \frac{A_p}{A_s} \times 25 = \text{mg/ml}$$

$$\text{Alta concentración: } \frac{A_p}{A_s} \times 50 = \text{mg/ml}$$

NOTA: A_p = absorbancia del problema.

A_s = absorbancia del standard.

CLORHIDRATO DE TIAMINA.

Material:

Jaca de sílica gel GF₂₅₄ activada una hora en estufa a 100°.

Sistema:

Gua.

Aplicación:

Para concentración alta: 10 mcl (10 mg/ml).

Para concentración baja: 50 mcl (2 mg/ml).

Para standard (500 mg de clorhidrato de tiamina y riboflavina en 50 ml), aplicar 10 mcl de la solución.

Determinación:

En espectrofotómetro U.V. a una longitud de onda de 247 nm.

CÁLCULOS:

Baja concentración: $\frac{A_p}{A_s} \times 2 = \text{mg/ml} - \text{mg. de riboflavina}$

Alta concentración: $\frac{A_p}{A_s} \times 10 = \text{mg/ml} - \text{mg. de riboflavina}$

RIBOFLAVINA.

Material:

Placa de sílica gel GF₂₅₄ activada una hora en estufa a 100°.

Sistema:

Agua.

Aplicación:

Para concentración alta: 50 µl (4 mg/ml).

Para concentración baja: 100 µl (2 mg/ml).

Determinación:

En espectrofotómetro U.V. a una longitud de onda de 444 nm.

CALCULOS:

$$\text{Baja concentración: } \frac{A_p}{A_s} \times 2 = \text{mg/ml}$$

$$\text{Alta concentración: } \frac{A_p}{A_s} \times 4 = \text{mg/ml}$$

CONFIABILIDAD DEL METODO

TABLA "A"

Para determinar la CONFIABILIDAD del método, se hizo un análisis estadístico para determinar la precisión, exactitud y el intervalo de confianza para una probabilidad de 95%.

El estudio estadístico se realizó con datos obtenidos al efectuar lecturas de cantidades conocidas de las vitaminas mezcladas con los demás integrantes de la formulación. Los resultados obtenidos de diez determinaciones para cada vitamina están expresados en las tablas siguientes;

TABLA 1

DATOS DE LECTURAS Y DESVIACION TIPO PARA NICOTINAMIDA

ALTA CONCENTRACION		BAJA CONCENTRACION	
A	$(x-\bar{x})^2$	A	$(x-\bar{x})^2$
0.26	0.71	0.185	1.32
0.236	2.43	0.185	1.32
0.245	0.43	0.19	0.42
0.25	0.025	0.195	0.022
0.25	0.025	0.20	0.122
0.24	1.34	0.205	0.72
0.265	1.79	0.205	0.72
0.26	0.71	0.185	1.32
0.265	1.79	0.21	1.82
0.245	0.43	0.205	0.72

$$s = \sqrt{\frac{\sum(x-\bar{x})^2}{N-1}} = 1.03$$

$$\sigma = 0.930$$

$$\text{Límites de confianza 95\%} = \frac{\sigma_{xt}}{\sqrt{N}} = 0.737$$

$$L \text{ 95\%} = 0.665$$

$$+ (95\%) = 2.262$$

$$\text{error} = \frac{0.930}{3.16} = 0.294$$

$$\text{error} = \sigma \cdot N = 1.03 \cdot 10 = 0.325$$

TABLA II

RIBOFLAVINA

ALTA CONCENTRACION

A	$(x-\bar{x})^2$
0.315	0.88
0.315	0.88
0.315	0.88
0.315	0.88
0.35	6.55
0.32	0.19
0.35	6.55
0.315	0.88

$$\sigma = 1.58$$

$$\text{Límites de confianza 95\%} = 1.2883$$

$$t = 2.306$$

$$\text{error} = 0.558$$

BAJA CONCENTRACION

A	$(x-\bar{x})^2$
0.33	0.36
0.33	0.36
0.33	0.36
0.35	1.96
0.325	1.21
0.34	0.16
0.325	1.21
0.35	1.96
0.34	0.16
0.34	0.16

$$\sigma = 0.936$$

$$\text{límites de confianza} = 0.670$$

$$\text{error} = 0.296$$

TABLA III

TIAMINA

ALTA CONCENTRACION

	$(x-\bar{x})^2$
4	2.25
42	0.25
41	0.25
40	2.25
41	0.25
405	1.00
43	2.25
425	1.00
42	1.250

$\sigma = 1.34$

límite de confianza = 1.010

$\sigma = 2.262$

error = 0.446

BAJA CONCENTRACION

A	$(x-\bar{x})^2$
0.66	0.4
0.63	5.62
0.65	0.14
0.64	1.88
0.67	2.66
0.65	0.14
0.66	0.4
0.67	2.66

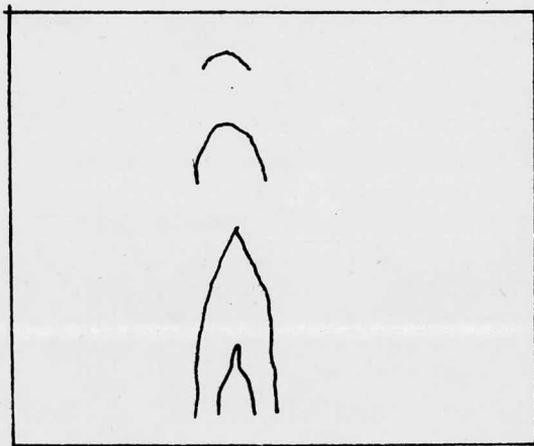
$\sigma = 1.40$

límite de confianza = 1.1415

error = 0.495

TABLA "B"

Rf de las vitaminas



Vitamina:	Rf	color	color(U.V.)
Clorhidrato de Tiamina	0	-	café
Riboflavina 5 fosfato	0	amarillo	amarillo
Clorhidrato de piridoxina	no se observa	-	-
Nicotinamida	0.68	-	violeta
Conservadores	0.81	-	violeta

R E S U L T A D O S

TABLA I

PRUEBAS FISICAS. RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE APARIENCIA

	T. AMBIENTE				CICLADO	REFRIGERACION				PROD. A GRANEL				PROD. ENVASADO				35°C			
	1	2	3	4	1234	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
FRASCO TRANSPARENTE																					
ALTA CONCENTRACION																					
BLANCO	x	x	x	x	xxxx	x	x	x	x	-	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
TAPON ROSA	x	x	x	x	xxxx	x	x	x	x	-	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
GRIS	x	x	x	x	xxxx	x	x	x	x	=	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
BAJA CONCENTRACION																					
BLANCO	x	x	x	x	xxxx	x	x	x	x	-	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
TAPON ROSA	x	x	x	x	xxxx	x	x	x	x	-	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
GRIS	x	x	x	x	xxxx	x	x	x	x	-	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
FRASCO AMBAR																					
ALTA CONCENTRACION																					
BLANCO	x	x	x	x	xxxx	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	-
TAPON ROSA	x	x	x	x	xxxx	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
GRIS	x	x	x	x	xxxx	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
BAJA CONCENTRACION																					
BLANCO	x	x	x	x	xxxx	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	-
TAPON ROSA	x	x	x	x	xxxx	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
GRIS	x	x	x	x	xxxx	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

ACOTACIONES:

- | | |
|-------------------------------|-----------------------------|
| 1.- Color de la solución | (-) incorrecto (x) correcto |
| 2.' Olor | (-) incorrecto (x) correcto |
| 3.- Contenido de aire | (-) tiene aire (x) correcto |
| 4.- Características del tapón | (-) oxidación (x) correcto |

TABLA II

CARACTERISTICAS FISICAS DE LAS MUESTRAS SOMETIDAS
A ESTABILIDAD QUIMICA

TIEMPO 9

TIEMPO SEMANAS	TEMPERATURA	37°C		50°C		60°C	
		A	B	A	B	A	B
	a	x	x	x	x	x	x
	b	x	x	x	x	x	x
	c	x	x	x	x	x	x
	d	4.8	5.0	4.85	5.0	4.8	5.0

TIEMPO SEMANA		A		B		A		B	
		A	B	A	B	A	B		
	a			x	x	-	-	-	-
	b			-	-	-	-	-	-
	c			x	x	-	-	-	-
	d			5.0	4.7	4.8	5.0		

TIEMPO SEMANA		A		B		A		B	
		A	B	A	B	A	B		
	a			x	x	x	x		
	b			-	-	-	-		
	c			-	-	-	-		
	d			4.65	4.9	4.8	5.0		

TIEMPO SEMANA		A		B		A		B	
		A	B	A	B	A	B		
	a			x	x	x	x		
	b			-	-	-	-		
	c			-	-	o	-		
	d			4.6	4.8	4.7	4.95		

a. SEMANA		A	B	A	B	A	B
	a	x	x	x	x	x	x
	b	x	x	-	-	-	-
	c	x	x	o	-	o	o
	d					4.85	5.1

TABLA III

a SEMANA	TEMPERATURA	37°C	
		A	B
	a	x	x
	b	x	x
	c	x	x
d	4.8	4.9	

a. SEMANA		A	B
	a	x	x
	b	x	x
	c	x	x
	d	4.9	5.0

0a SEMANA		A	B
	a	x	x
	b	x	x
	c	-	x
	d	4.9	5.0

2a SEMANA		A	B
	a	x	x
	b	-	x
	c	-	-
	d	4.9	5.0

OTACIONES DE LAS TABLAS II y III

- Alta concentración de vitaminas
- Baja concentración de vitaminas

- Color de la solución (x) correcto (-) incorrecto
- Olor de la solución (x) correcto (·) incorrecto
- - Características del tapón (x) correcto (-) incorrecto
(o) roto

3 RESIDUAL

TABLA IV

TIEMPO SEMANAS	RIBOFLAVINA			TIAMINA			NICOTINAMIDA			PIRIFOXINA		
	37°C	50°C	60°C	37°C	50°C	60°C	37°C	50°C	60°C	37°C	50°C	60°C
1	100	90.51	91.23	100	93.3	90.9	100	96.15	97.87	100	100	100
2	-	88.68	88.62	-	90.9	85.7	-	89.74	95.6	-	96.47	78.3
3	91.52	87.97	85.84	86.2	80.4	75.9	84.21	87.87	89.74	80.92	91.04	68.2
4	91.33	81.50	75.1	79.7	68.2	65.5	81.9	87.42	72.27	74.48	79.54	65.65
6	89.75			75.4			79.6			73.6		
8	87.60			73.2			78.53			50.54		
10	81.7			68.6			78.53			72.41		
12	81.7			60.5			75.17			71.2		

TIEMPO	37°C	50°C	60°C									
1	100	89.89	85.73	100	80.89	85.73	100	99.87	100	100	98.94	90.4
2	-	79.4	76.62	-	79.0	76.62	-	97.4	98.9	-	87.9	86.69
3	85.47	76.1	66.38	87.5	73.4	56.48	80.39	87.5	86.25	97.36	86.1	69.67
4	83.5	75.04	65,22	80.9	64.28	55.42	79.2	84.64	73.79	90.5	82.05	60.66
6	82.57			79.57			76.1			84.9		
8	77.47			76.42			75.93			83.8		
10	75.58			67.5			74.0			81.2		
12	74.36			65.2			73.9			78.9		

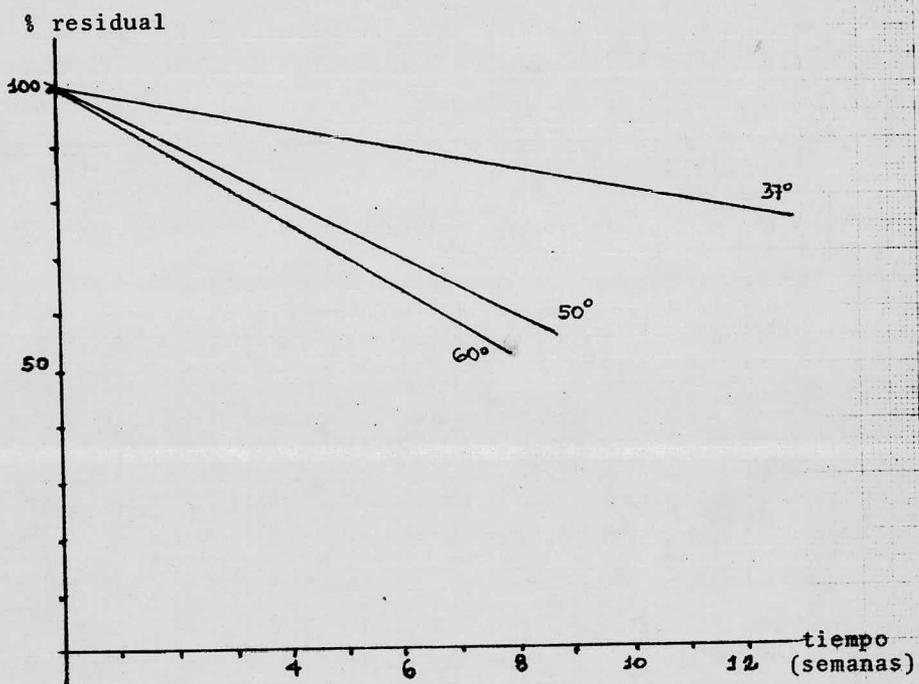


fig. (1)
Porcentaje residual contra tiempo.
RIBOFLAVINA alta conc.

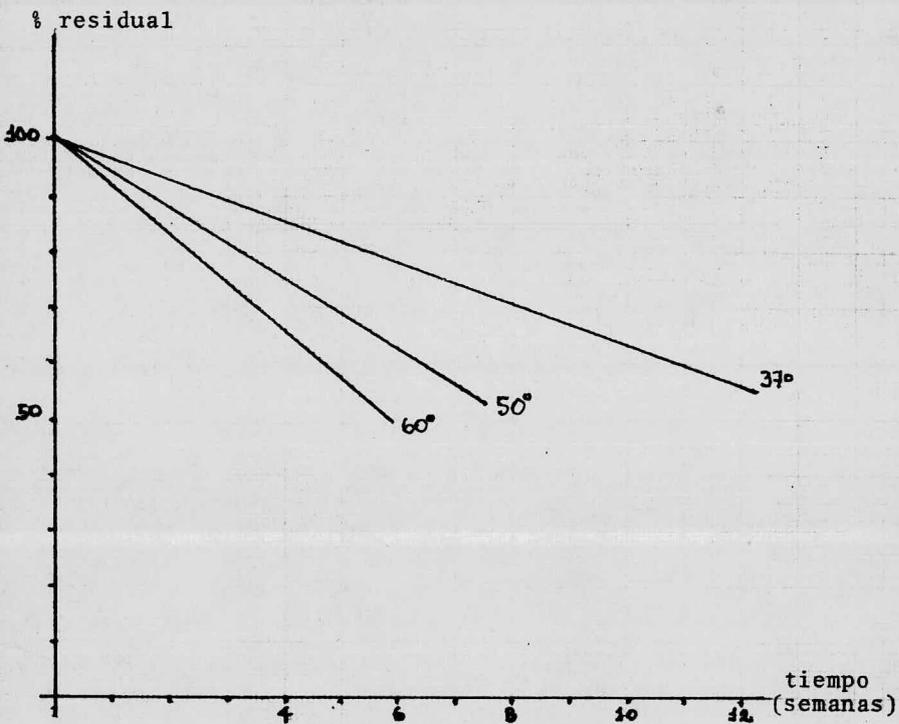


Fig. (2)
Porcentaje residual contra tiempo.
TIAMINA alta conc.

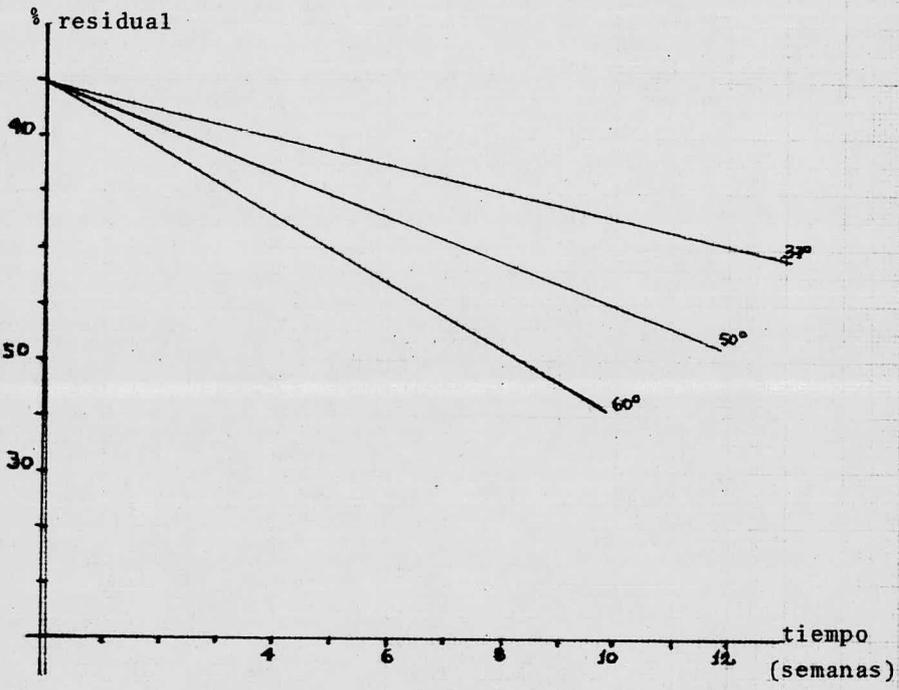


Fig. (3)
Porcentaje residual contra tiempo.
NICOTINAMIDA alta conc.

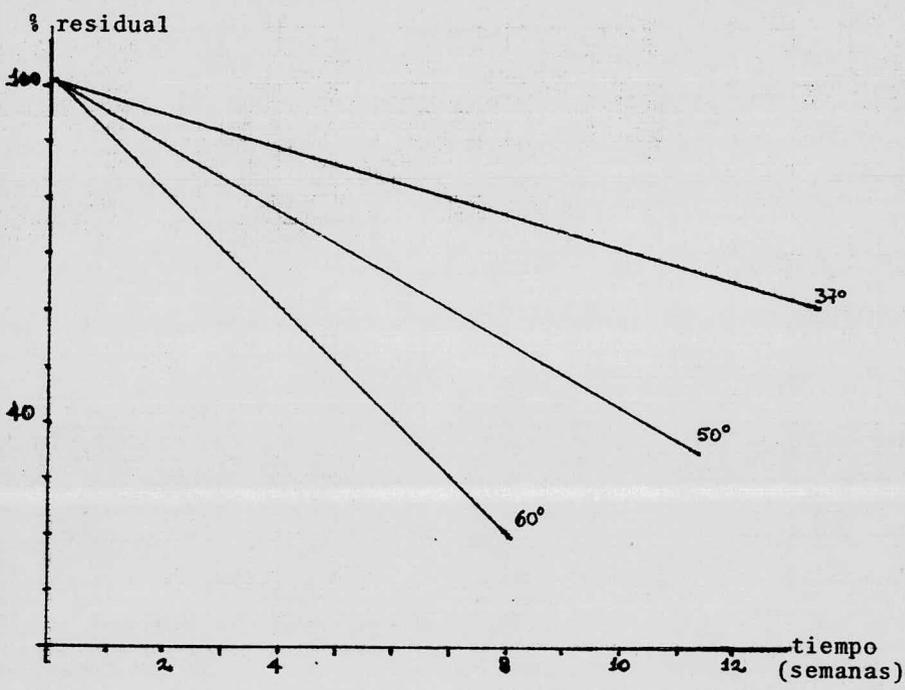


Fig. (4)
Porciento residual contra tiempo.
PIRIDOXINA alta conc.

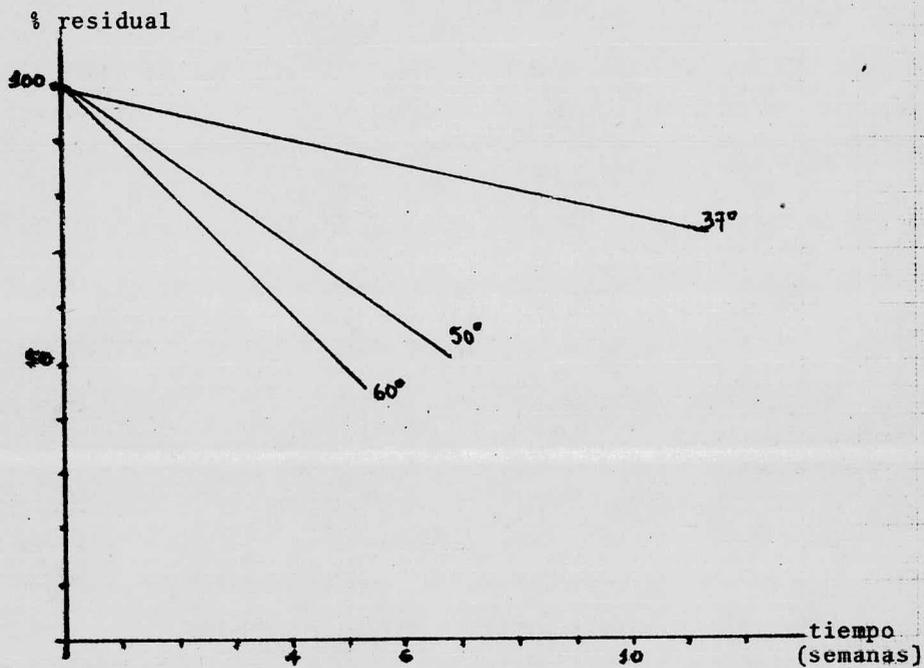


Fig. (5)
Porciento residual contra tiempo.
RIBOFLAVINA baja conc.

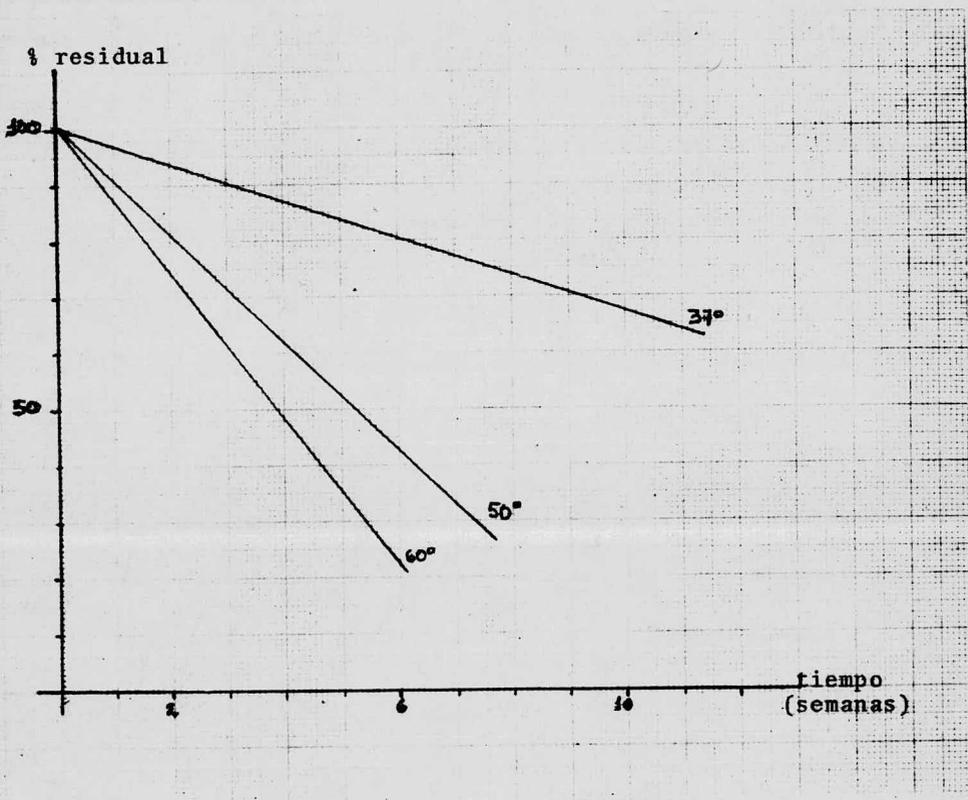


Fig. (6)
 Porcentaje residual contra tiempo.
 TIAMINA baja conc.

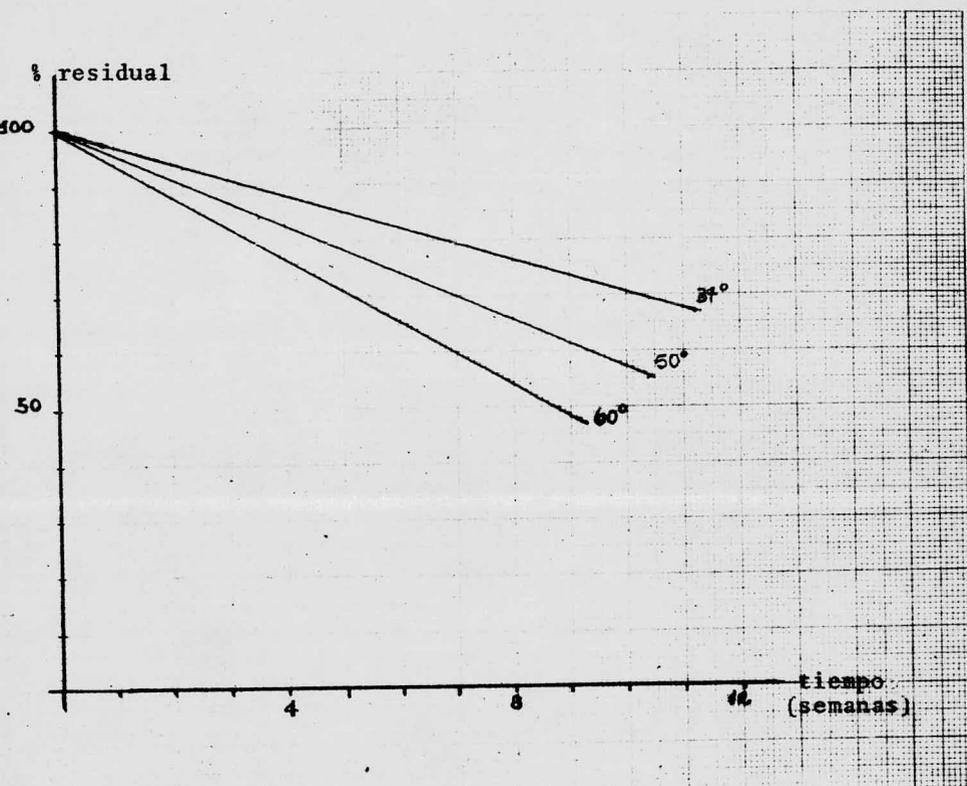


Fig. (7)
Porcentaje residual contra tiempo.
NICOTINAMIDA baja conc.

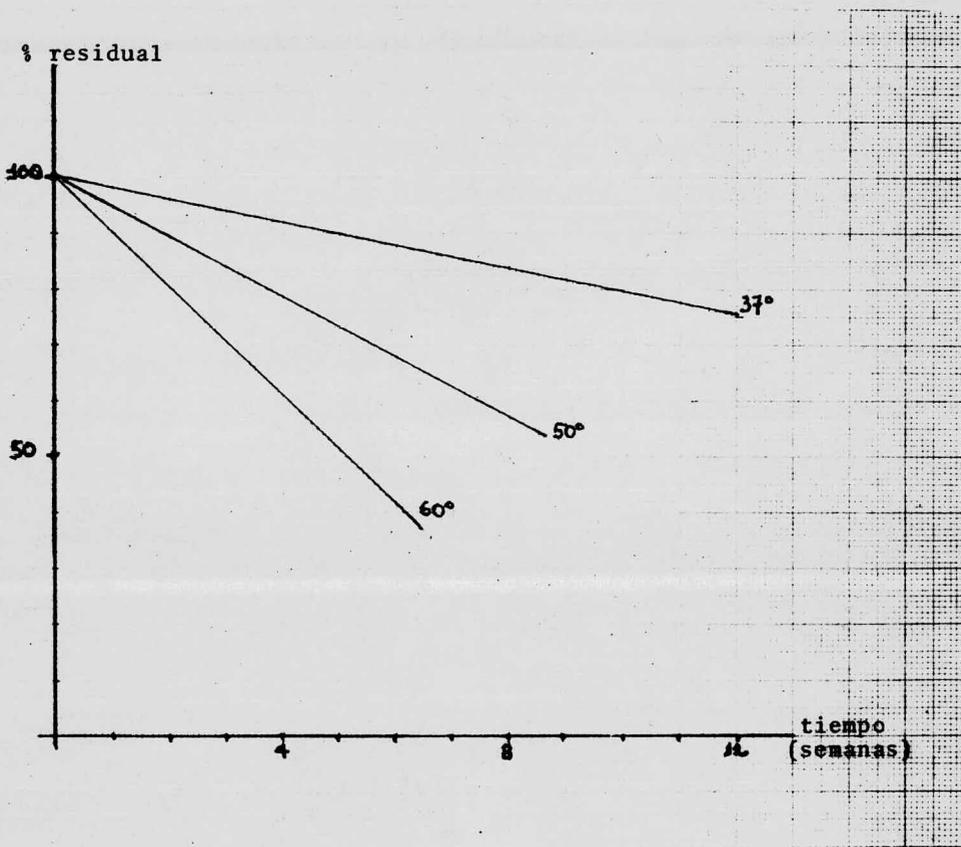


Fig. (8)
 Por ciento residual contra tiempo.
 PIRIDOXINA baja conc.

(semana⁻¹)

TABLA V

ALTA CONCENTRACION

TEMPERATURA	RIBOFLAVINA	PIRIDOXINA	NICOTINAMIDA	TIAMINA
37°	0.00946	0.01066	0.0094	0.0295
50°	0.02625	0.05757	0.0241	0.0783
60°	0.04858	0.1052	0.0591	0.0819

BAJA CONCENTRACION

TEMPERATURA	RIBOFLAVINA	PIRIDOXINA	NICOTINAMIDA	TIAMINA
37°	0.0115	0.0107	0.0070	0.0245
50°	0.0451	0.04663	0.04137	0.05746
60°	0.06831	0.09976	0.07559	0.1090

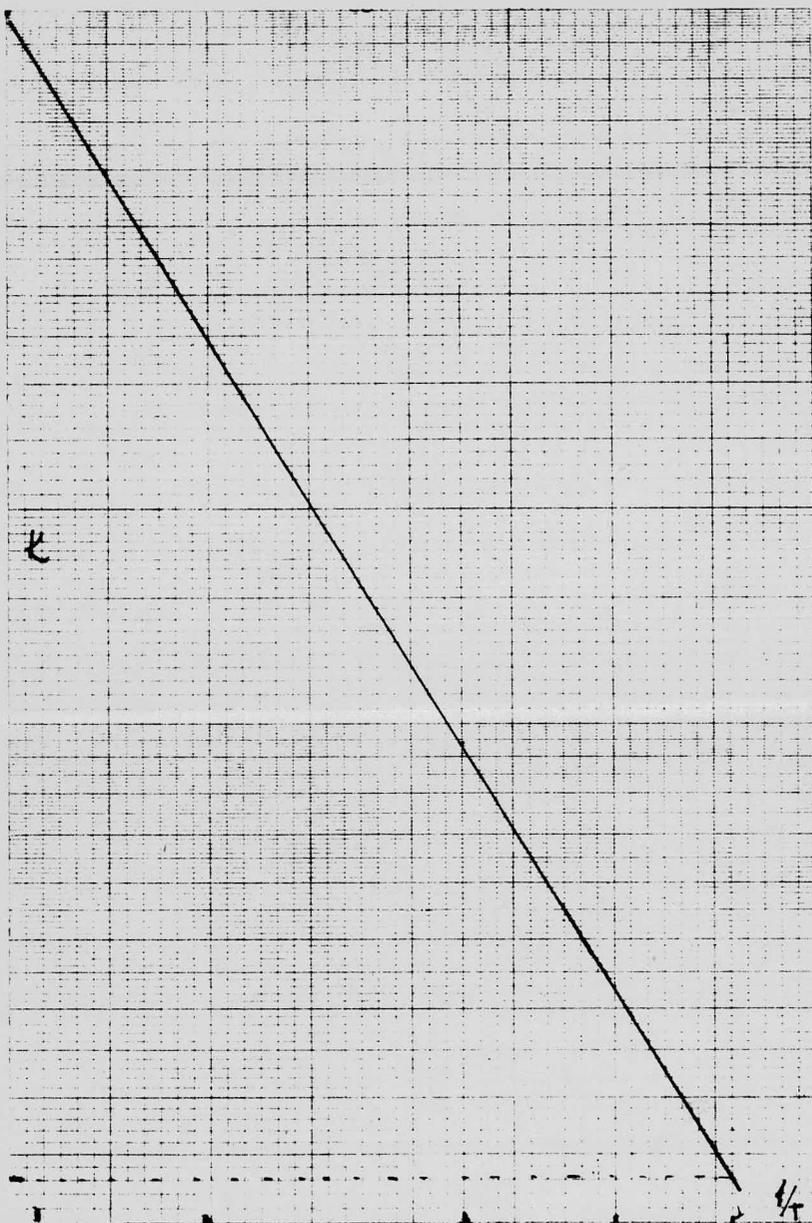


Fig. (9)
Log. K vs. $1/T$
RIBOFLAVINA alta conc.

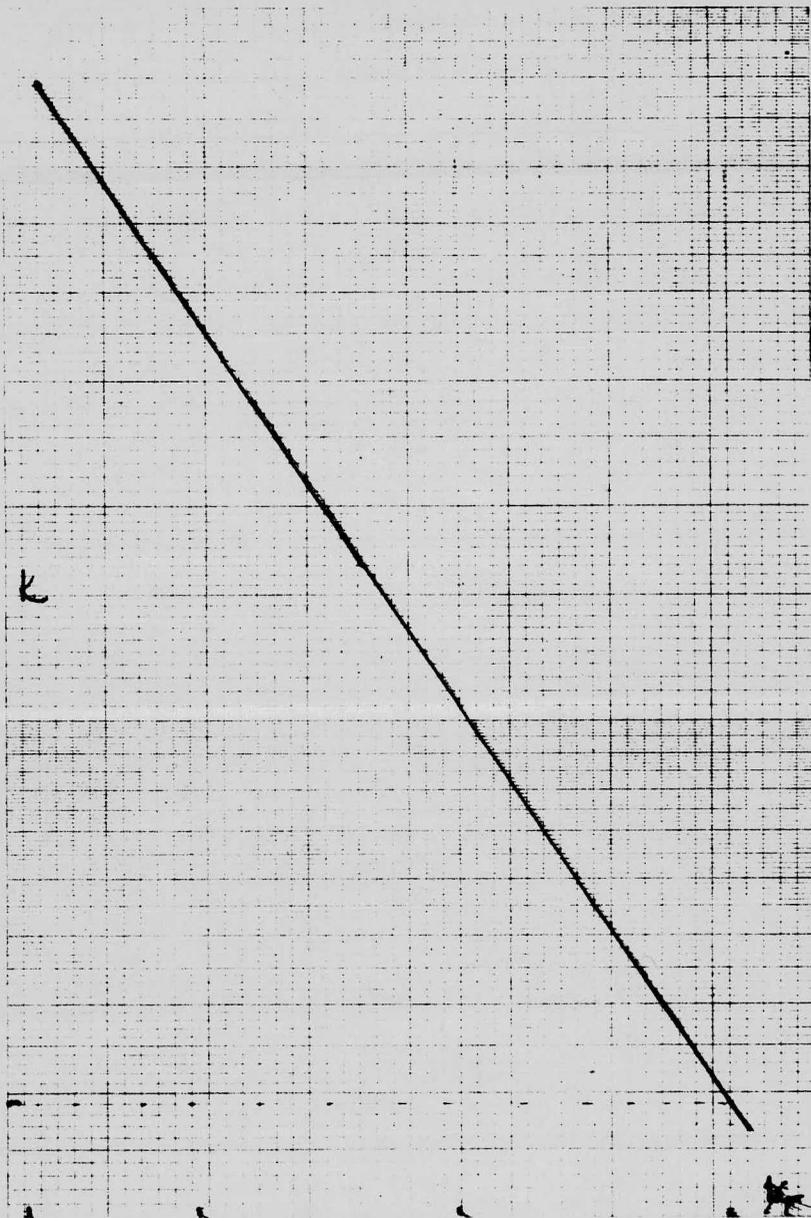


Fig. (10)
Log. K vs. 1/T
RIBOFLAVINA baja conc.

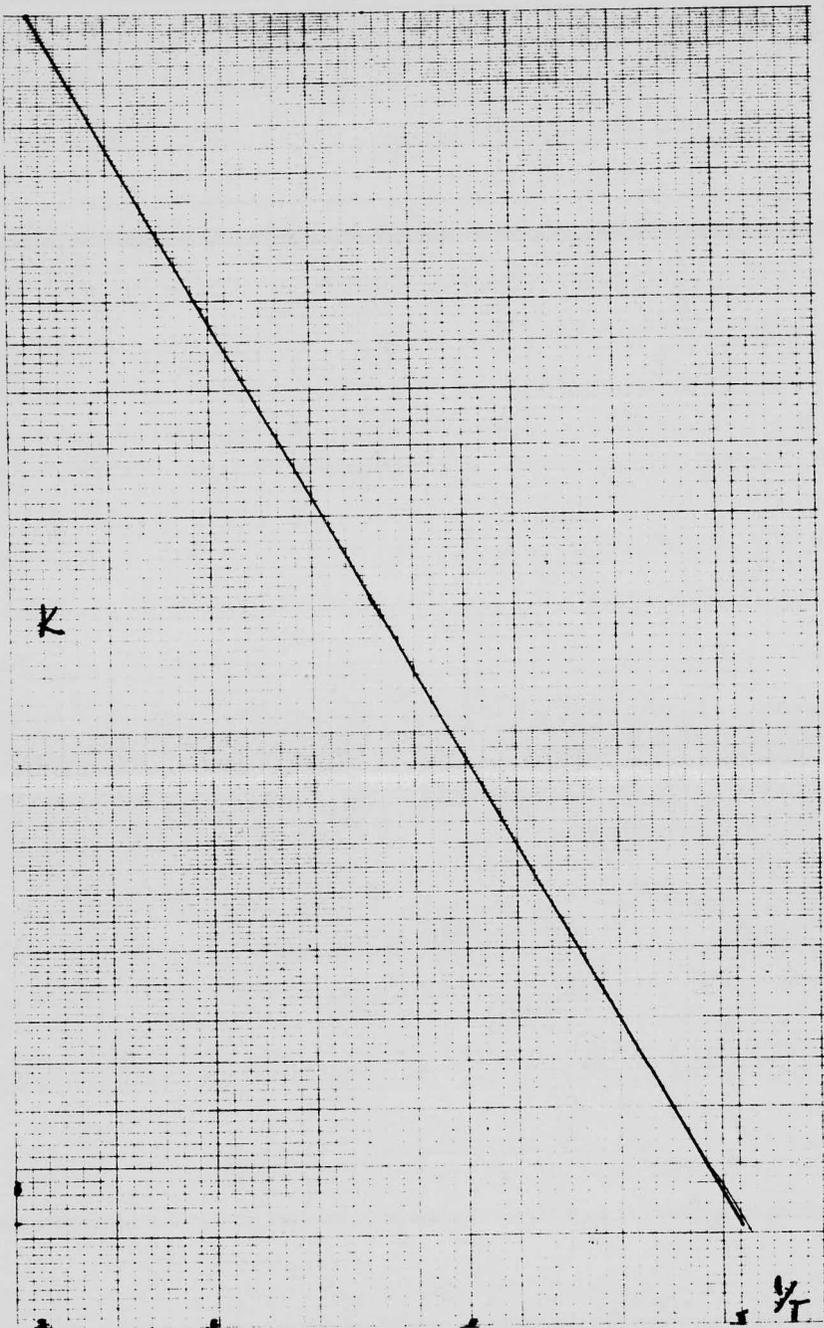


Fig. (11)
Log. K vs. 1/T
PIRIDOXINA alta conc.

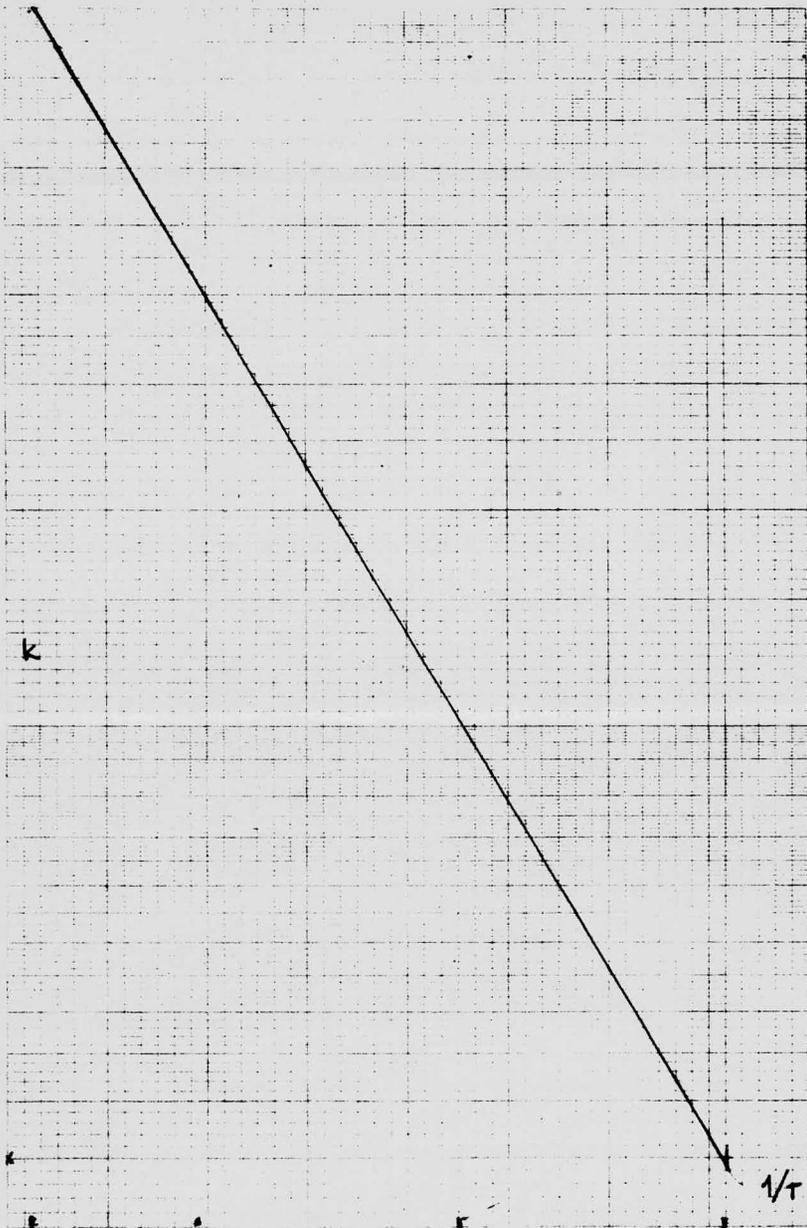


Fig. (12)
Log. K vs. 1/T
PIRIDOXINA baja conc.

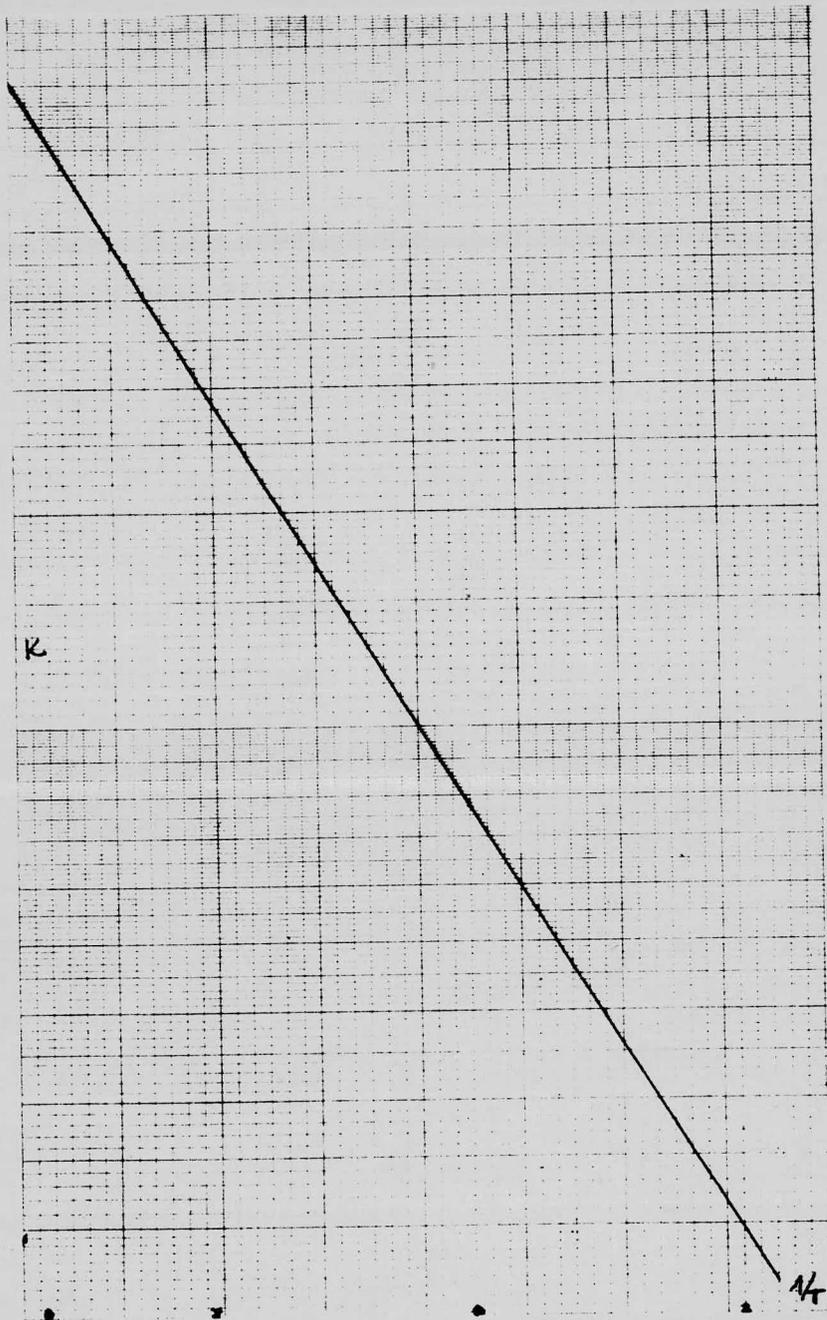


Fig. (13)
Log. K vs. 1/T
NICOTINAMIDA alta conc.

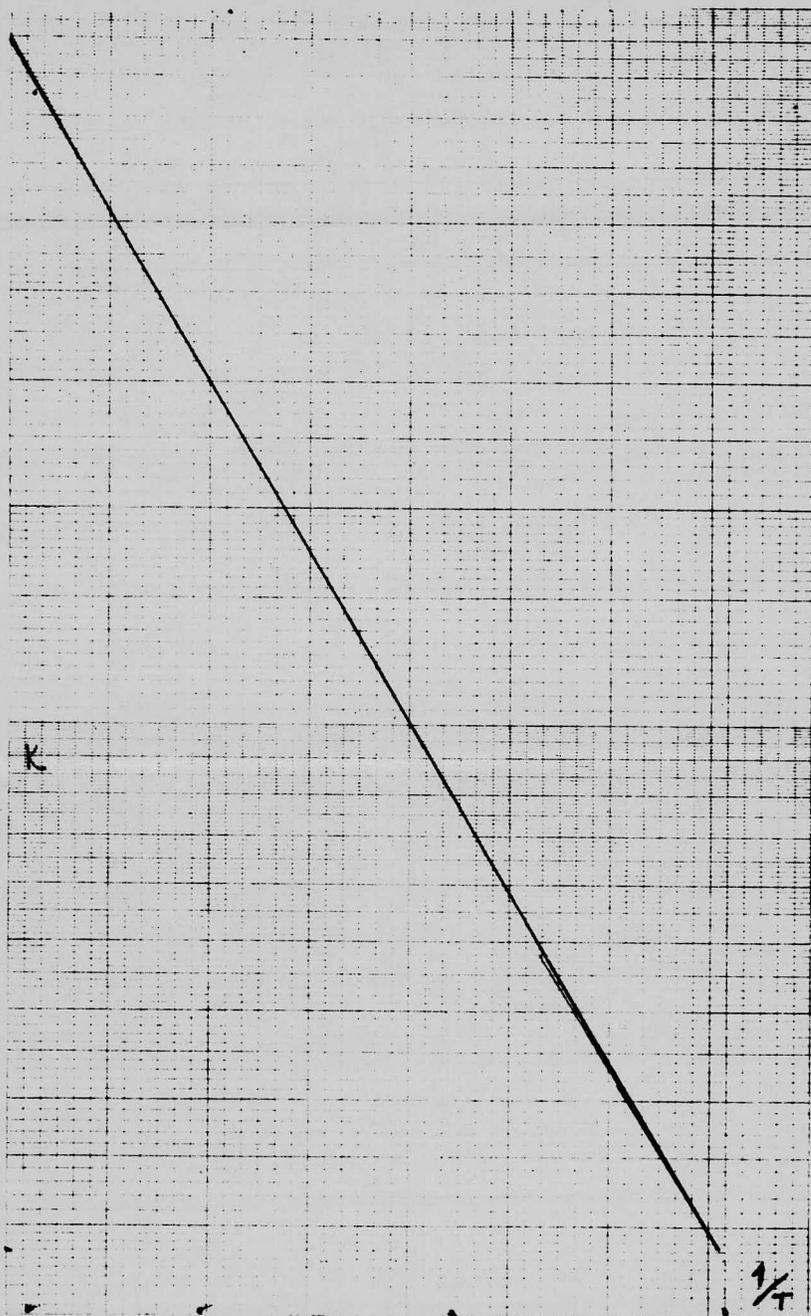


Fig. (14)
Log. K vs. $1/T$
NICOTINAMIDA baja conc.

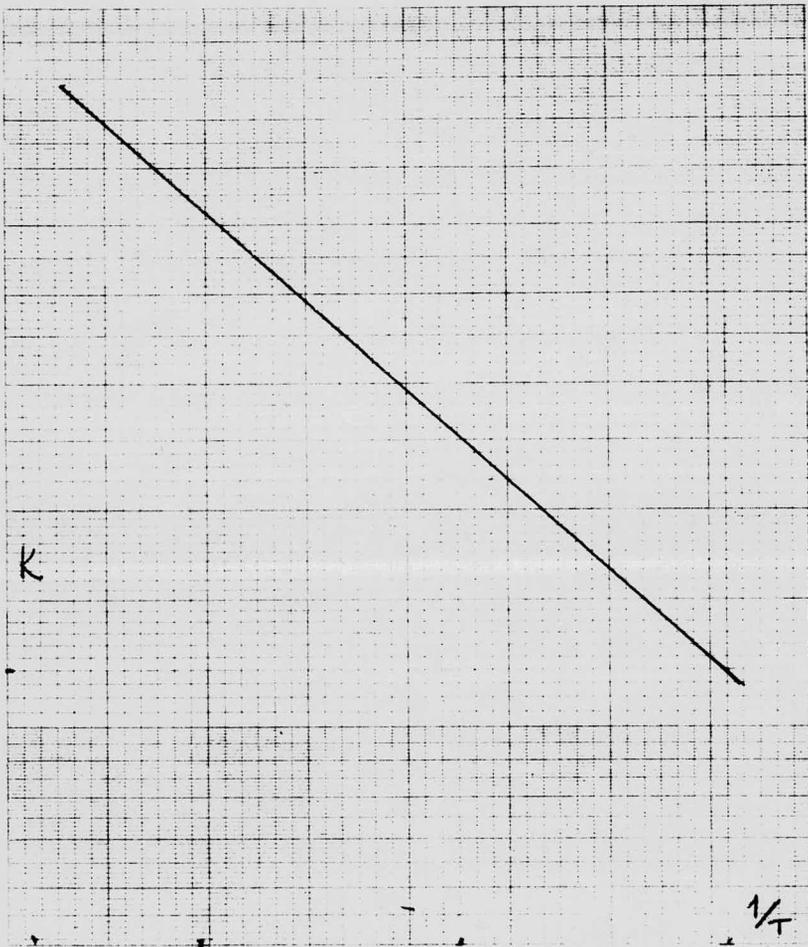


Fig. (15)
Log. K vs. $1/T$
TIAMINA alta conc.

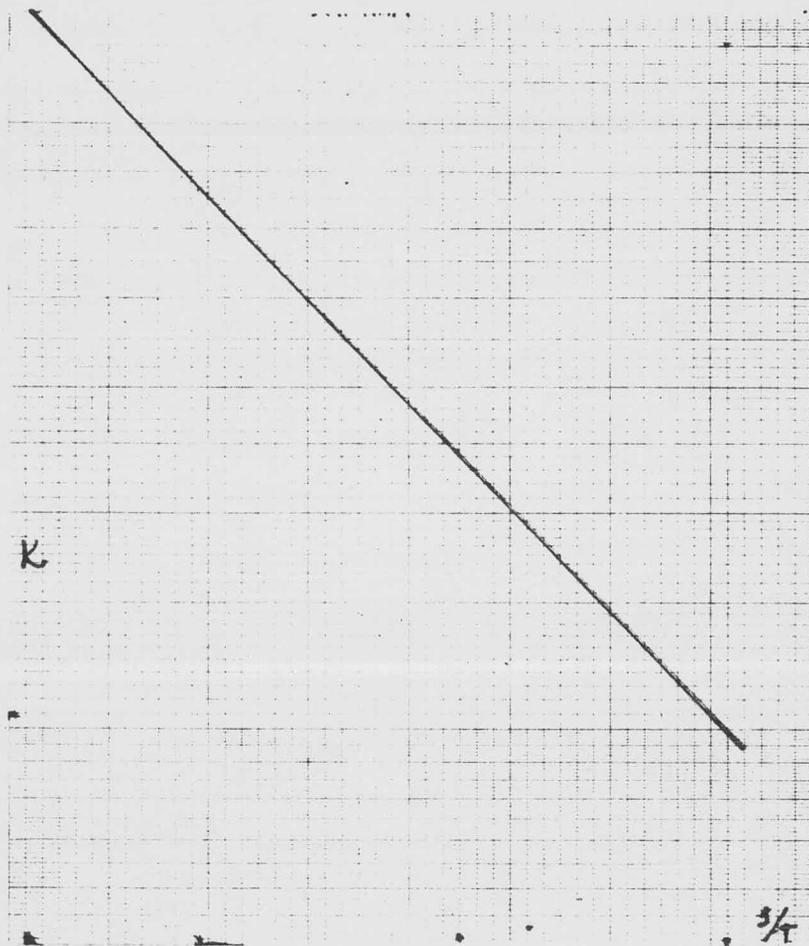


Fig. (16)
Log. K vs. 1/T
TIAMINA baja conc.

TABLA VI
 RESULTADOS DE $T_{1/2}$ y $T_{10\%}$ A PARTIR DE

K° DE LA GRAFICA

VITAMINA	K° (25°C)	$T_{1/2}$	$T_{10\%}$
	(semana 1)	(semana 1)	(semana 1)
RIBOFLAVINA A	0.0030	231.0	35.0
RIBOFLAVINA B	0.0029	238.96	36.2
PIRIDOXINA A	0.0021	425.29	50.0
PIRIDOXINA B	0.0025	277.2	42.0
NICOTINAMIDA A	0.0019	364.73	55.26
NICOTINAMIDA B	0.0016	433.12	65.62
TIAMINA A	0.012	57.75	8.75
TIAMINA B	0.011	69.3	10.5

DISCUSION Y CONCLUSIONES

DISCUSION

Con base en los resultados de confiabilidad (tabla A), se puede decir que el método usado es confiable, rápido y práctico, además que como ventajas se puede señalar que separa en forma rápida y muy objetiva los componentes vitamínicos de los excipientes. Se puede usar tanto como método de identidad y método de valoración. Como ventaja principal se tiene que puede mostrar si una formulación contiene impurezas o productos de degradación de las vitaminas o demás componentes de ella.

Por ejemplo al correr muestras de 60° en la primera semana de mantener éstas condiciones al correrse una placa, se pudo observar una mancha desplazada hacia arriba del Rf de la riboflavina lo cual indicaba que correspondía a una parte de la muestra ya degradada.

Las consideraciones principales que pueden hacerse para que ~~este~~ método resulte lo más reproducible y exacto posible son las siguientes:

- a. Activar en forma homogénea la placa.
- b. Utilizar placas de un grosor uniforme.
- c. Aplicar correctamente la muestra.

Como resultado de las muestras sometidas a estabilidad física se puede hacer notar que el estudio realizado con los tres tipos de tapón al menos recomendable sería el de hule natural pues éste rápidamente muestra interacción con la solución. De los taponos restantes se puede decir que ambos son - recomendables para una solución polivitamínica inyectable pero;

cabe hacer notar que se requerirá hacer un estudio más a fondo para poder definir cual de los dos tapones es el más adecuado. En éste caso la elección que se hizo para realizar la prueba química fué en base a consideraciones de tipo económico en cuanto a menor costo y proveedor (que ofrezca mayores ventajas) por lo que el tapón de elección fué el tapón rosa F-124 por cumplir éstos requisitos.

Haciendo una comparación de los dos tipos de vidrio utilizados en las pruebas físicas como son tipo de vidrio ámbar y transparente , observando la tabla de resultados (1), se descarta la posibilidad de acondicionar un polivitamínico en frasco transparente pues la luz afecta la formulación, pero puede tomarse como una posibilidad que el producto se acondicionara en frasco transparente, con la precaución de que se mantenga a salvo de la luz. El frasco ámbar es el frasco de elección pues el color de éste no permite el paso de luz de corta longitud de onda que pueda afectar el producto, por consiguiente, éste se mantiene en buenas condiciones.

CONCLUSIONES

Después de hacer un análisis de los resultados de pruebas físicas, el producto más recomendable es el que se envase en frasco ámbar y con tapón rosa F-124 que debe mantenerse a temperatura ambiente y a salvo de la luz.

Resumiendo los resultados de las pruebas químicas y después de analizar los resultados de $t_{10\%}$ y $t_{1/2}$ de la tabla (VI); se concluye que de las cuatro vitaminas estudiadas en la formulación, la de mayor estabilidad es la nicotinamida, después la piridoxina, riboflavina y por último la tiamina, por lo que será necesario que se adicione un exceso de tiamina para que éste producto dure por lo menos siete meses con sus propiedades iniciales, en el mercado.

Haciendo una última consideración, se puede decir que en vista de la acidéz que presenta el producto queda discutible la comodidad en el momento de la aplicación al paciente puesto que el pH (4.8 - 5.0) de la solución difiere del pH fisiológico que es el más adecuado farmacéuticamente. Como posible solución se ofrece la posibilidad de desarrollar un reconstituido farmacéutico, apoyado el mismo en la mayor estabilidad de las vitaminas en estado sólido.

BIBLIOGRAFIA

1. BARROW M. GORDON. Química Física.
Editorial Reverté. S.A. Segunda Edición, 1972.
2. EGON STAHL. Thin Layer Chromatography.
Springer-Verlag. New York Inc., 1969.
3. GUNTER ZWEIG, JOSEPH SHERMA. Handbook of Chromatography.
C.R.C. Press, 1972.
4. KAREL MACEK. Pharmaceutical Applications of Thin Layer and
Paper Chromatography.
Elsevier Publishing Company, 1972.
5. LACHMAN L, LIEBERMAN H, & KANIG J. The Theory and Practice
of Industrial Pharmacy.
6. MARTIN W. ERIC. Dispensing of Medication.
Mack Publishing Company, Séptima Edición, 1971.

7. RICARDEZ CASTELLANOS Guadalupe. Cromatografía en papel

de algunas vitaminas del Complejo B.

541, Farmacia, 1955.



Impresiones Lupita

MEDICINA No. 25

FRACC. COPILCO UNIVERSIDAD

CIUDAD UNIVERSITARIA, D. F.

TEL. 548-49-79