

25/X/2010  
PDF

IRRITACION PROVOCADA POR LOS PRODUCTOS PARENTERALES,

ESTUDIO FISICOQUIMICO DE LA MISMA

Y

SU RELACION CON LA BIODISPONIBILIDAD DEL FARMACO.

T E S I S

que para obtener el grado  
de

MAESTRIA EN FARMACIA  
(BIOFARMACIA)

presenta la:

Q.F.B. MARIA DE JESUS MARTINEZ GOMEZ

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE QUIMICA

Ciudad Universitaria,

1 9 8 1





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.



FACULTAD DE QUIMICA  
 DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
 SECRETARIA ACADEMICA



VERDAD NACIONAL  
 VERDAD

LICENCIADA MARIA MONTIEL MARQUEZ.  
 Unidad de Registro e Información.  
 Consejo de Estudios de Posgrado.  
 Ciudad Universitaria.  
 Presente.

Me es muy grato informar a usted que la Señorita MARIA DE JESUS MARTINEZ GOMEZ, presentará próximamente su examen para obtener el grado de Maestría en Farmacia(Opción:Biofarmacia) ante el siguiente jurado.

Presidente:	DR.RAFAEL CASTILLO BOCANEGRA.
1er.vocal.	DR.RICARDO YAÑEZ AVILA.
Secretario.	M. EN C.JESUS GRACIA FADRIQUE.
Suplente.	M. EN C.MA.TERESA REGUERO.
Suplente.	DR.JORGE REYES LOPEZ.

Muy Atentamente

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"  
 Ciudad Universitaria D.F. 21 de julio de 1980.

EL DIRECTOR

DOCTOR JAVIER PADILLA OLIVARES

c.c.p. Coordinador del Area, Dr. Rafael Castillo.  
 c.c.p. Jefe de la Coordinación Escolar, Dra. Eva Estrada.  
 c.c.p. Integrantes del jurado

JPO/rm.

## DEDICATORIA

Por el apoyo incondicional y la paciencia infinita que demostraron en el desarrollo del presente trabajo; - con todo mi amor,

a mi hijo            GABRIEL FERNANDO  
y a mi esposo      FERNANDO SALVADOR

GARISOAIN VILLARREAL.

Además y en mención muy especial, a la amiga que aportó apoyo, conocimientos y, aún, su trabajo físico a esta obra:

Q.F.B. MA. ANGELICA DORANTES GUEVARA

Gracias por todo.

## RECONOCIMIENTOS

A los iniciadores de los trabajos sobre irritación:

Q.F.B. MA. DE LOURDES ROMERO MARTINEZ,

Q.F.B. ANA MARIA GOMEZ ROJAS y

DR. RICARDO YAÑEZ AVILA.

Al personal que labora en los diferentes sitios donde se llevó a cabo el trabajo experimental, con menciones especiales:

LABORATORIOS SENOSIAIN, S.A.

Ing. Juan Senosiain Aguilar.

DIVISION DE CIRUGIA EXPERIMENTAL, I.M.S.S.

Dr. Alfredo Cortés Arcos,

Dr. Enrique Pinzón Alvarez y

Dr. Juan Ramírez.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.A.

LABORATORIOS CENTRALES:

Dr. Marco Antonio González S. y

Bióloga Noemí Herrera Sánchez.

PABELLON DE INFECTOLOGIA:

Dr. Francisco Uribe.

UNIDAD DE PATOLOGIA:

Dr. Héctor Abelardo Rodríguez Martínez.

## RECONOCIMIENTOS...

DEPARTAMENTO DE BIOQUIMICA,  
ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA, I.P.N.  
Dr. Ricardo Yáñez Avila.

DEPARTAMENTO DE FISICOQUIMICA,  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO,  
FACULTAD DE QUIMICA, U.N.A.M.  
M. en C. Jesús Gracia Fadrique,  
Q. Margarita Portilla Sabbah.

Instituciones que aportaron material diverso y metodología:

CONEJOS NUEVA ZELANDA:  
Laboratorios de Control de Calidad,  
Escuela Nal. de Ciencias Biológicas, IPN,  
Farmacéutico Ernesto Favela Alvarez.

ENTRENAMIENTO EN MICROBIOLOGIA:  
Laboratorios Centrales,  
Hospital General de México, S.S.A.  
Bióloga Noemí Herrera Sánchez.

EVALUACIONES HISTOPATOLOGICAS:  
Unidad de Patología,  
Hospital General de México, S.S.A.,  
Dr. Héctor Abelardo Rodríguez Martínez.

TECNICAS FOTOGRAFICAS Y LABORATORIO:  
División de Cirugía Experimental, IMSS,  
Dr. Juan Ramírez.

AMPICILINA SODICA INYECTABLE COMERCIAL:  
Laboratorios Bristol de México.

MATERIAL FOTOGRAFICO:  
Laboratorios Scheramex, S.A.  
Dirección Médica,  
Dr. Sergio R. Ulloa Lugo.

DIRECCION GENERAL DEL TRABAJO:

Dr. Ricardo Yáñez Avila.

DIRECTOR DE LA PARTE DE FISICOQUIMICA:

M. en C. Jesús Gracia Fadrique.

ASESOR DEL TRABAJO:

Dr. Rafael Castillo Bocanegra.

# C O N T E N I D O

## I. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACION DEL ESTUDIO.

## II. GENERALIDADES.

Transporte del fármaco a partir del sitio del depósito Pág. 10

Factores biológicos que causan diferencias en la absorción Pág. 40

Formulación de las formas parenterales Pág. 45

Aspectos biológicos de la formulación Pág. 55

Fenómeno interfacial Pág. 73

## III. MATERIAL Y METODOS.

Preparación de las soluciones acuosas de diferentes alcoholes Pág. 91

Pruebas de irritación intradérmica Pág. 93

Determinación de la tensión superficial que -- presentan las soluciones acuosas de diferentes alcoholes Pág. 97

Pruebas de biodisponibilidad de la ampicilina sódica Pág. 102

Determinación de los niveles plasmáticos del - antibiótico Pág. 111

Pruebas de irritación por vía intramuscular Pág. 116

Preparación de las suspensiones de partículas que contaminan comúnmente los productos parenterales Pág. 119

## IV. RESULTADOS Y CONCLUSIONES.

1. Número de hidroxilo de las soluciones acuosas de varios alcoholes y su relación con - el grado de irritación que se provoca por - vía intradérmica en el conejo. Pág. 122

2. La irritación tisular tratada como un fenómeno de superficies. Pág. 126
3. Irritación provocada por productos parenterales comerciales al aplicarse por vía intradérmica e intramuscular. Pág. 159
4. Reacción tisular provocada por las partículas extrañas que contaminan, comúnmente, los productos parenterales. Pág. 190
5. Farmacocinética de la ampicilina en conejos Nueva Zelanda, por vías intravenosa e intramuscular. Pág. 197
6. Biodisponibilidad de la ampicilina sódica - al disolverse en varias soluciones que contienen propilenglicol; relación entre la irritación provocada en el sitio del depósito y la biodisponibilidad del principio activo. Pág. 208

V. CONCLUSIONES.

VI. BIBLIOGRAFIA.

## I. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACION DEL ESTUDIO.

Los productos parenterales se preparan preferentemente como soluciones debido, principalmente, a la supuesta ventaja de que el organismo puede -- disponer inmediatamente del fármaco a partir del sitio del depósito pues se elimina el paso que puede limitar todos los procesos farmacocinéticos: la disolución del principio activo. Para lograr estas soluciones, el vehículo ideal sería el agua --- puesto que el organismo contiene aproximadamente - un 70 % de la misma pero, en realidad, su uso se - encuentra limitado por factores de solubilidad del fármaco o reacciones degradativas tales como la hidrólisis, oxidación, descarboxilación y racemización; en estos casos, el formulador tiene que recurrir al uso de un sistema de disolventes que pueden ser miscibles o no con el agua, a los que se denominará en adelante "disolventes no acuosos", - por ejemplo: los derivados del ácido barbitúrico - en presencia del agua se hidrolizan fácilmente a - un pH bajo; sin embargo, se ha demostrado que el - pentobarbital sódico es soluble y estable en un vehículo que contiene el 60% de polietilenglicol --- (PEG) 400 y el 10% de etanol en agua a un pH de -- 8.0 (Lachman, 1976).

Aquellas sustancias que se utilicen como vehículos o aditivos en la forma farmacéutica, no deben

interaccionar con el fármaco ni causar "per se" -- ningún efecto farmacológico que altere al organismo receptor; sin embargo, hay reportes, aunque escasos, de que los disolventes que se usan en la -- formulación de productos parenterales causan irritación en el sitio del depósito:

Carpenter (1952) reporta que el PEG 300 en ratas causa necrosis isquémica de las fibras musculares reparable en un plazo de 14 días, siendo estas lesiones comparables a las producidas por la aplicación i.m. del Propilenglicol (PG); en cambio, el aceite de cacahuete no provoca reacción discernible.

Platcow (1950) informa que el miristato de isopropilo no causa alteración del tejido muscular, pero que su combinación progresiva con la cera de abejas (hasta un 10% máximo), provoca reacción inflamatoria moderada.

Riffkin (1964) asegura que el aceite de castor con índice de acidez bajo no causa alteración, siendo comparable en inocuidad al aceite de sésamo, mientras que el aceite de castor con índice de acidez alto causa degeneración del tejido sin llegar a necrosar.

Shintani (1967) reporta que los surfactantes del tipo Tween 20, Brij 35 y el uretano provocan degeneración tisular café, que el cloruro de cal--

cio provoca decoloración del tejido y que la irritación local causada por los surfactantes no iónicos derivados de los polioxietilenos es menor en cuanto se incrementa el grado de polimerización -- del óxido de etileno.

Existen, principalmente, dos reportes referidos a la irritación causada por los principios activos:

Kuna (1949).- La aplicación subcutánea de la Estreptomina en la oreja del conejo es muy irritante llegando algunos lotes a causar necrosis; se encuentra correlación con el grado de dolor reportado en humanos y se observa que la purificación química del lote clasificado como el más irritante, disminuyó el grado de reacción inflamatoria.

Shintani (1967).- Las preparaciones comerciales de Tetraciclina, Cloranfenicol y Cromomicina - A<sub>3</sub> provocan necrosis y degeneración muscular.

Como antecedentes directos del presente estudio:

Garisoain (1973).- Se estudia la irritación provocada por diversos disolventes y aditivos en solución acuosa, en las concentraciones más comúnmente utilizadas por los profesionistas farmacéuticos en el desarrollo de formulaciones de productos parenterales (según revisión efectuada en el Physi

cians' Desk Reference), inyectándolas por vía i.m. en las zonas cefálicas y caudales de los músculos Longissimus dorsis (L.dorsis) de conejos; a las 72 horas se sacrificaron los animales, se disectaron las zonas de depósito y se realizó examen histopatológico de las mismas. A todas las soluciones se les determinó el índice de acidez, número de hidroxilo, densidad, pH y tonicidad; se concluye que no hay correlación aparente entre la irritación provocada y ninguno de los parámetros antes mencionados con excepción del Número de Hidroxilo: miligramos de KOH consumidos por gramo de muestra pura (Connors), referido en proporción directa a la concentración de la sustancia en agua, con respecto a un mililitro de la disolución (Fig. No. 1).

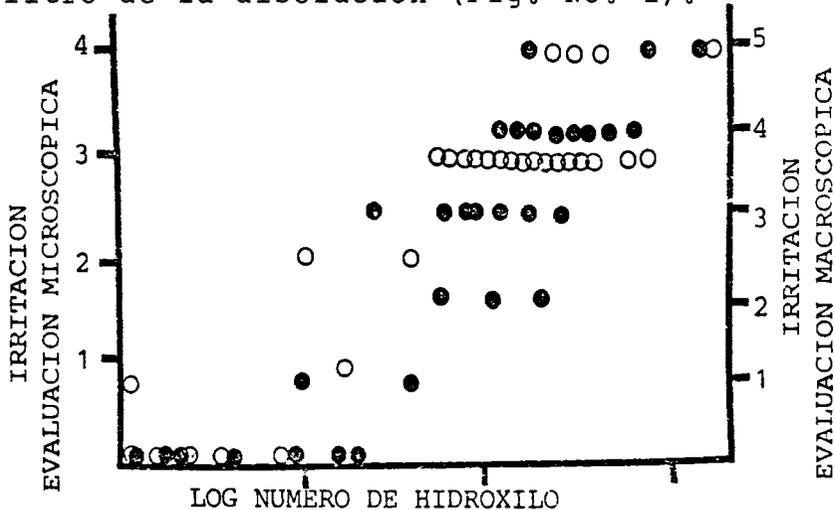


FIGURA 1. Relación entre el grado de irritación causado por la inyección i.m. de varios disolventes y aditivos en Sol. acuosa y el número de hidroxilo de la dilución (O evaluación microscópica, ● macroscópica).

Garisoain (1975).- Se inyectaron soluciones a cuosas de los mismos disolventes y aditivos utilizados en el estudio anterior esta vez por vía in--tradérmica (i.d.) en el vientre de conejo revelando la reacción producida con azul de Evans administrado i.v., inmediatamente después de aplicado el irritante; las zonas irritadas se colorean con un azul más o menos intenso según la severidad de la reacción, percibiéndose una zona decolorada rodeada por un halo azul en el caso de isquemia, precursora directa de la necrosis; en forma simultánea a los problemas, se inyectaron soluciones patrón de PG, con el fin de eliminar la variación biológica. La conclusión es la misma que la del estudio anterior: ninguno de los factores fisicoquímicos que usualmente se relacionan con la irritación muestra correlación directa con la misma, a excepción del Número de Hidroxilo de la solución con resultados muy semejantes en los dos casos.

En la Fig. No. 2, se aprecia la correlación - encontrada entre los dos estudios al graficar, para una misma solución, la irritación causada por - vía intradérmica (i.d.) contra la encontrada en el estudio intramuscular (i.m.); aunque es de 0.741, es muy significativa dado lo diverso de los disolventes utilizados; se concluye que el método por - vía i.d. es extrapolable a la vía i.m. y que los - datos obtenidos por la primera son bastante confiau

bles para el estudio simultáneo de varias formulaciones o lotes del mismo producto en un solo individuo.

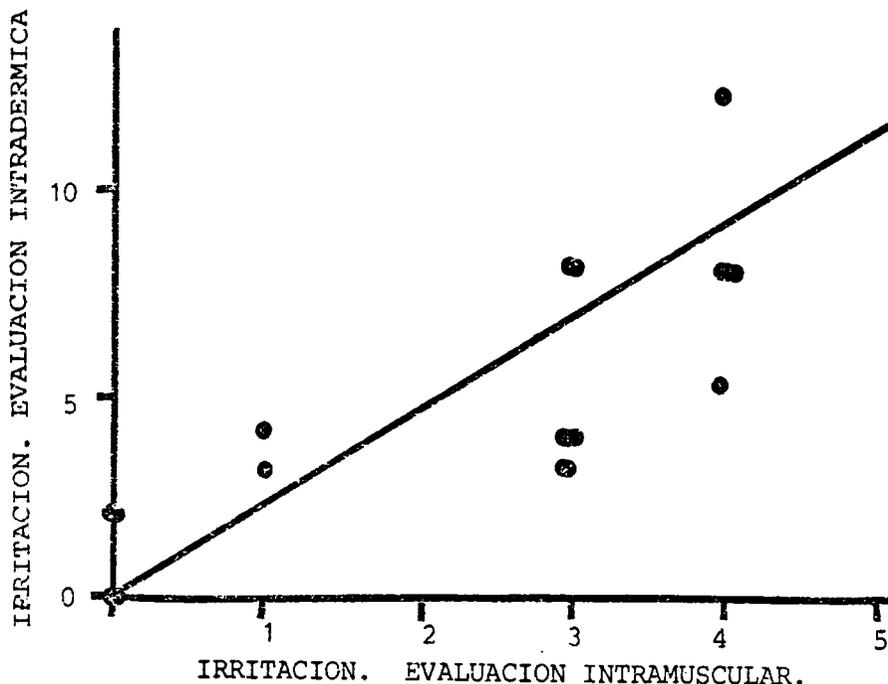


FIGURA No. 2. Relación entre el grado de irritación evaluado por el método i.d. Vs. el método por vía i.m.

Garisoain (1978). Con el objeto de estudiar cada uno de los factores fisicoquímicos en forma aislada, en cuanto a la irritación causada por vía i.d., se prepararon soluciones como las siguientes: para el pH, soluciones reguladoras isotónicas que cubriesen un rango de pH del 2 al 12, por lo menos con dos sistemas diferentes químicamente; para la viscosidad, se emplearon Polivinilpirrolidona (PVP) y Carboximetilcelulosa sódica (CMC) en preparados que exhibiesen la misma viscosidad; con respecto al No. de hidroxilo, se usaron cuatro di-

solventes en solución acuosa: metanol, etanol, etilenglicol y propilenglicol en concentraciones que tuviesen los números de hidroxilo de 10, 50, 100, 250, 400, 500, 650 y 750. Al término del estudio se comprueba que no hay relación con los parámetros fisicoquímicos usuales pero sí con el No. de hidroxilo que observa una correlación lineal de 0.9916 (Fig. No. 3).

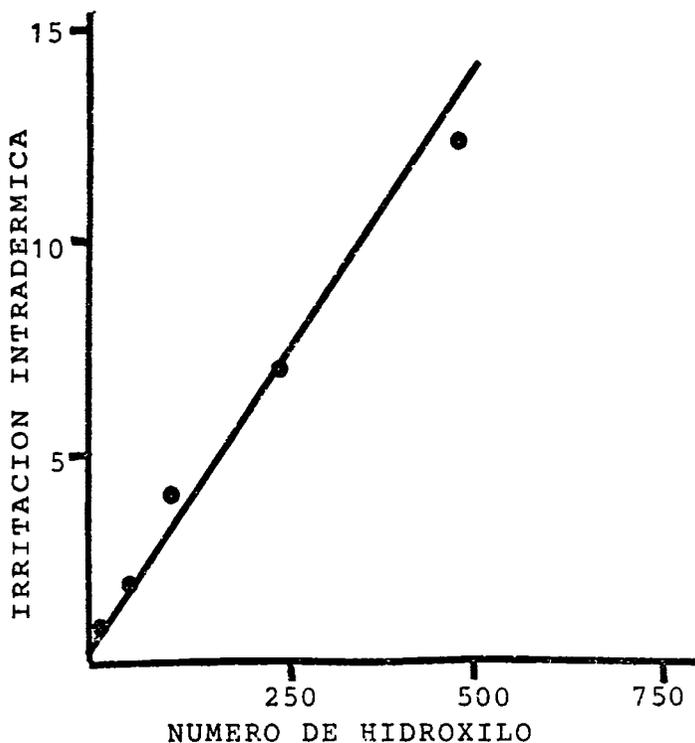


FIGURA 3. No. de Hidroxilo de las soluciones de disolventes no acuosos Vs. el grado de irritación provocada por las mismas después de la inyección i.d. (Volumen 0.3 ml, aguja 27 corta).

Por lo anteriormente expuesto, se concluye que es realmente importante el estudio y la discriminación de la irritación provocada por las formulaciones parenterales, puesto que al ocurrir necrosis -

del tejido la recuperación del músculo no es total provocando fibrosis y zonas de calcificación, como se aprecia en las láminas I y II, mismas que pueden hacer que la biodisponibilidad del medicamento se vea disminuída y aparezcan depósitos aislados - del principio activo, posible causa de la apari-  
ción de abscesos estériles como reacción a cuerpo - extraño por parte del organismo. Las finalidades del presente estudio son las siguientes:

1. Estudiar más profundamente la relación en tre el número de hidroxilo y la irritación, aumentando el número de alcoholes a diez, en serie con- genérica desde el metanol hasta el terbutanol.

2. Determinar las propiedades de superficie de las soluciones acuosas de los alcoholes del pun- to anterior, pretendiendo encontrar un factor fisi- coquímico correlacionable con la irritación.

3. Observar la gama de irritación provocada por los inyectables comerciales discriminando, en lo posible, entre la alteración provocada por el - fármaco en sí y la ocasionada por la adición de di- solventes y/o aditivos.

4. Preparar suspensiones de las partículas - extrañas que más comúnmente contaminan los inyecta- bles y estudiar la probable reacción a cuerpo ex- traño, por vía intramuscular.

5. A partir de la experiencia obtenida en el punto 3, seleccionar un fármaco no irritante, solu-

en los patrones de PG, para el estudio de la relación  
irritación provocada-biodisponibilidad.



LAMINAS I y II. Radiografías de pelvis, en humanos, donde  
se observa calcificación en la región glútea, en el área  
donde, usualmente, se aplican los inyectables.

## II. GENERALIDADES.

TRANSPORTE DEL FARMACO A PARTIR DEL SITIO DEL DEPO-  
SITO INTRAMUSCULAR HASTA LA SANGRE.

La mayoría de los fármacos que se inyectan en solución en los sitios subcutáneos o intramusculares, se difunden pasivamente a través de las porciones liposolubles de las células hasta encontrar la circulación general de donde procede a su distribución a tejidos y a su eliminación.

La velocidad de penetración de los fármacos a partir del sitio del depósito, es descrita en forma satisfactoria por la ecuación de Fick, para una sola dirección:

$$dA/dt = \bar{D}S(dC/dx) \quad (1)$$

donde  $dA/dt$  es la velocidad de penetración del fármaco,  $A$  es la cantidad del mismo que penetra al tejido y  $t$  es el tiempo; en un sistema bien agitado la velocidad es proporcional al coeficiente de difusión promedio del fármaco en la membrana,  $\bar{D}$ , al área de la membrana absorbente expuesta a la solución,  $S$ , y al gradiente de concentración del fármaco a través de la membrana,  $(dC/dx)$ . La ecuación puede aproximarse de la siguiente manera:

$$dA/dt = \frac{\bar{D}SK}{\delta} (C_s - C_c) \quad (2)$$

donde el término  $dx$  de la ecuación (1) se ha reemplazado por  $\delta$  que se refiere al espesor de la del-

gada membrana subcutánea o intramuscular y que se asume sea una constante para cada animal y sitio de inyección; así mismo, el término  $dC$  de la misma ecuación se ha reemplazado por  $K$  y  $(C_s - C_c)$ , donde  $K$  es el coeficiente de reparto en equilibrio del fármaco liposoluble entre los lípidos de la membrana y la fase acuosa que se encuentra en el sitio de inyección; el término  $(C_s - C_c)$  es la diferencia de concentración del fármaco en el sitio de depósito,  $C_s$ , y la concentración del mismo en los fluidos corporales, por ejemplo la sangre y la linfa, que fluyen a través del sitio de absorción a cualquier tiempo,  $C_c$ .

El término  $C_c$  se puede considerar despreciable en comparación con el término  $C_s$  debido a la remoción del fármaco por los líquidos corporales y a su dilución tan grande; por lo tanto, la ecuación (2) puede escribirse:

$$dA/dt = \frac{\bar{D}SK}{\delta} C_s \quad (3)$$

Cuando el volumen de la solución inyectada,  $V_s$ , permanece constante a través del experimento, la velocidad de penetración será igual a:

$$dA/dt = \frac{\bar{D}SK}{\delta} A_s / V_s \quad (4)$$

donde  $A_s$  es la cantidad del fármaco en el sitio de inyección a cualquier tiempo; la ecuación (4) se reduce a:

$$dA/dt = PA_s \quad (5)$$

donde  $P$  es el coeficiente de penetración el cual - incluye a todos los términos suprimidos de la ecuación (4) y tiene unidades de tiempo<sup>-1</sup>. El coeficiente de penetración o la constante de velocidad de absorción tienen las mismas magnitudes que la constantes de aclaramiento pero con signo contrario. A partir de la ecuación (4) puede verse que la velocidad de absorción es directamente proporcional a  $\bar{D}$ ,  $S$  y  $K$ , e inversamente proporcional a  $\delta$  y a  $V_s$ .

En animales se puede caracterizar directamente la constante de velocidad de absorción a partir de la pérdida de fármaco en el sitio de depósito subcutáneo, utilizando una celda de absorción perforada que se adhiere al tejido subcutáneo por medio de un silicón que evita que el inyectable se distribuya fuera del sitio (Ballard, 1967); con este procedimiento es posible mantener la solución en la celda, continuamente agitada y se pueden remover muestras periódicamente para el análisis.

En el caso de estudios efectuados en humanos lo más susceptible es determinar los niveles sanguíneos a diferentes tiempos después de la inyección. La forma más simple de concebir el comportamiento de un fármaco en el organismo es según el Modelo Abierto de Un Compartimiento (MAUC), según el siguiente esquema:



en donde la eliminación del fármaco se lleva a cabo a partir del compartimiento central con una constante de eliminación global  $k_e$ ; el fármaco aparece en sangre con una constante de velocidad  $k_a$ . Cuando el fármaco sufre metabolismo en el sitio de depósito, entonces se hace referencia a una fracción de dosis FD, referida a un "bolo" intravenoso de la misma dosis:

$$FD = \int C_p dt_{i.v.} / \int C_p dt_{i.m.} \quad (6)$$

donde las integrales se refieren al Area Bajo la Curva desde el tiempo cero hasta el infinito de la curva obtenida al graficar las concentraciones sanguíneas contra el tiempo,  $ABC_0^\infty$ ; el área bajo la curva se puede determinar fácilmente al utilizar el método de los trapezoides, con la siguiente ecuación:

$$ABC_{t_1}^{t_2} = (Cp_2 + Cp_1)(t_2 - t_1)/2 \quad (7)$$

del último punto a un tiempo infinito se utiliza la siguiente ecuación:

$$ABC_{t_n}^{t_\infty} = Cp_{t_n} / m \quad (8)$$

donde  $m$  es la pendiente de la porción logarítmica lineal, siendo  $k_e$  en el caso del i.v.

Por lo tanto, la ecuación (6) se puede expresar de la siguiente manera:

$$FD = ABC_{0i.v.}^{\infty} / ABC_{0i.m.}^{\infty} \quad (9)$$

Al graficar el logaritmo natural (ln) de las concentraciones plasmáticas contra el tiempo, la curva obtenida es semejante a la de la Fig. No. 4.

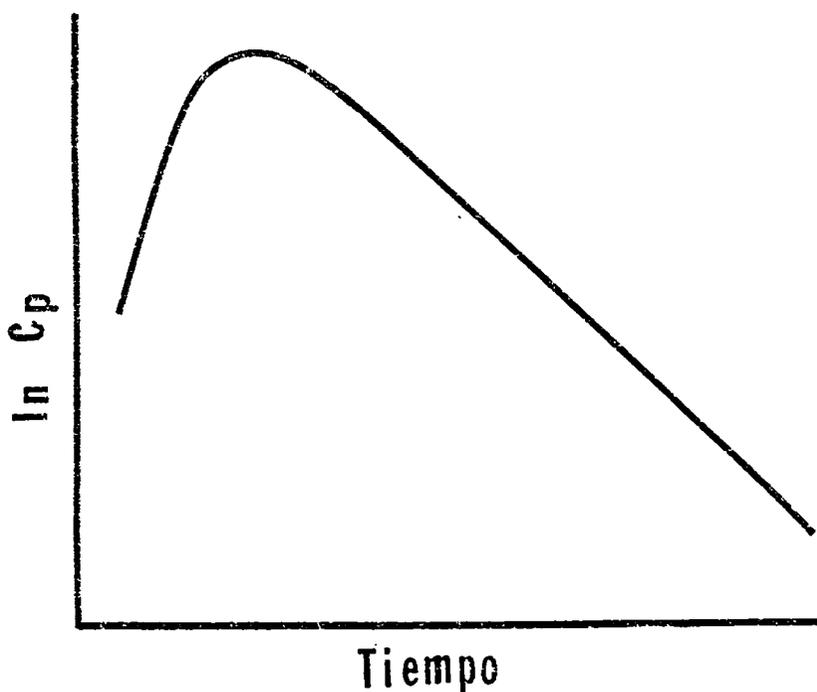


FIGURA 4. Ln de las concentraciones plasmáticas ( $C_p$ ) Vs. tiempo, para una administración intramuscular del fármaco.

La ecuación que describe el curso temporal de las concentraciones plasmáticas, en este caso, es:

$$C_p = \frac{k_a \cdot FD}{V_d (k_a - k_e)} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t}) \quad (9)$$

donde  $V_d$  es el volumen de distribución del fármaco el cual no es un parámetro fisiológico y que se puede determinar a partir del intravenoso por:

$$V_d = D_{i.v.} / Cp_0 \quad (10)$$

donde  $D_{i.v.}$  es la dosis administrada por vía intravenosa en forma de bolo y  $Cp_0$  es el intercepto a la ordenada de la fase logarítmica lineal en la gráfica de  $\ln Cp$  Vs.  $t$ .

Cuando se tiene la seguridad de que  $k_a \gg k_e$ , o se tienen datos intravenosos para identificar plenamente a  $k_e$ , se utiliza el método denominado "de los residuos" que se basa en determinar puntos teóricos de concentraciones plasmáticas a partir de la extrapolación de la recta logarítmica final (Figura 6), a los tiempos en donde se tengan puntos teóricos en el ascenso inicial de las concentraciones plasmáticas; restar cada  $Cp_t$  a los  $Cp$  prácti--

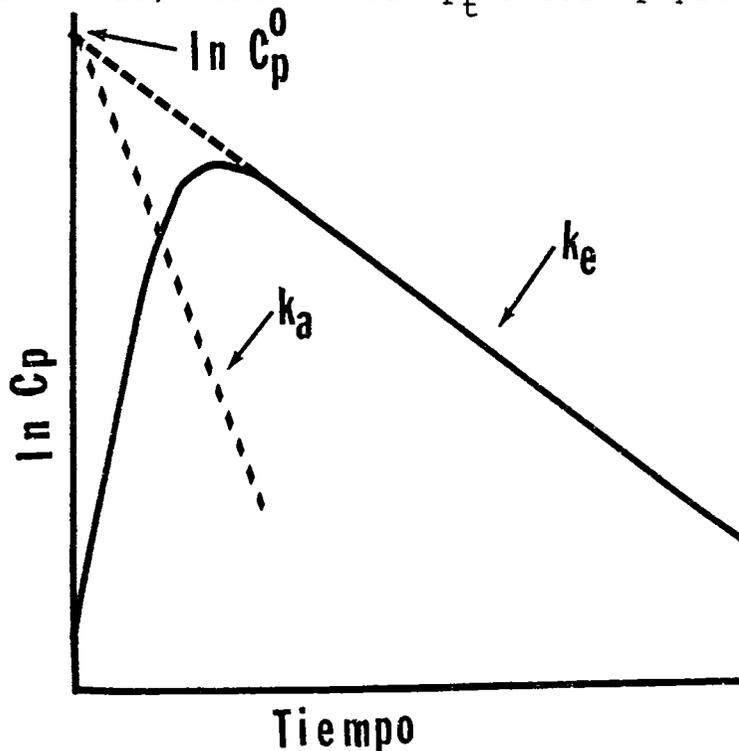


FIGURA 5. Método de los residuos aplicado a una administración i.m. para la determinación de las  $k_a$  y  $k_e$ .

cos, graficar los  $C_p$  residuales y de la pendiente de la recta obtenida, determinar la  $k_a$ . La caracterización de  $k_e$  por vía i.v. o por datos urinarios (Wagner, 1975) es necesaria, porque es frecuente de obtenerse el proceso denominado de "flip flop" que se refiere a que la pendiente de la recta final pueda corresponder a la  $k_a$  en el caso de que  $k_a \ll k_e$  siendo, entonces, el paso limitante de los procesos farmacocinéticos.

Es aconsejable determinar la  $k_a$  también por el método de Wagner-Nelson (Wagner, 1974) que se basa en el siguiente balance de material:

$$A_T = A_C + (A_m + A_r + \dots + A_n) \quad (11)$$

donde  $A_T$  es la cantidad total del fármaco que ha pasado por el organismo,  $A_C$  es la cantidad que permanece en el compartimiento central al tiempo  $T$ ,  $A_m$  es la cantidad que se ha metabolizado a este tiempo,  $A_r$  es la cantidad eliminada por vía renal y  $A_n$  se refiere a las cantidades eliminadas por otras vías; la suma de las cantidades eliminadas en forma global es  $A_e$  y, por lo tanto, la ecuación (11) se puede escribir:

$$A_T = A_C + A_e \quad (12)$$

y la ecuación diferencial se puede escribir:

$$dA_T/dt = dA_C/dt + dA_e/dt \quad (13)$$

Como  $A_C = V_d C_p$  y  $dA_e/dt = V_d k_e C_p$ , sustituyendo estas ecuaciones en (13), se obtiene:

$$dA_c/dt = V_d dC/dt + V_d k_e C \quad (14)$$

Al integrar entre los límites de  $t=0$  y  $t=T$ , - la ecuación (14) se simplifica a:

$$A_T = V_d C_T + V_d k_e \int_0^T C dt \quad (15)$$

la ecuación (15) se puede reorganizar:

$$A_T/V_d = C_T + k_e \int_0^T C dt \quad (16)$$

donde  $C_T$  es la concentración plasmática al tiempo  $T$ ; de la ecuación arriba enunciada, se comprende - que al terminar el proceso de absorción se llega a un valor asintótico que representa:

$$A_\infty/V_d = FD/V_d \quad (17)$$

donde este término representa la "concentración" - total absorbida, reflejando la fracción de dosis - que ha pasado por el organismo, sabiendo que la -- biodisponibilidad no ha sido del 100%. Este valor se utiliza para que, por simple proporcionalidad, se obtenga la fracción de dosis a cualquier tiempo  $T$ :

$$\begin{aligned} \frac{A_T/V_d}{FD/V_d} \times 100 &= A_T/FD \times 100 = \\ &= \frac{C_T + k_e \int_0^T C dt}{FD} \times 100 \quad (18) \end{aligned}$$

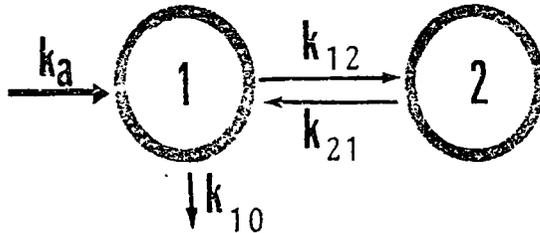
al graficar los valores acumulativos de las fracc-- ciones obtenidas contra el tiempo, la pendiente de la recta obtenida es la correspondiente a la constante de la velocidad de absorción,  $k_a$ .

Las ventajas que proclaman los autores de este método son las siguientes:

- a. No requiere administración intravenosa.
- b. No requiere un estimado "a priori" del volumen de distribución,  $V_d$ .
- c. No hay limitación en el orden o naturaleza del proceso de absorción.

Con respecto al primer punto, esto sería aceptable sólo en el caso de que se contara con suficientes datos en la literatura que eliminaran completamente la duda de que la porción final de la fase logarítmica no tuviese un proceso de "flip flop", del cual ya se habló.

Para un sistema de dos compartimientos sólo se analizará el caso más sencillo donde se asume que la eliminación del fármaco se lleva a cabo exclusivamente a partir del compartimiento central, en base al siguiente modelo:



donde  $k_a$  es la constante de velocidad de absorción,  $k_{12}$  es la constante de velocidad con la que el fármaco pasa del compartimiento central al periférico (2) y  $k_{21}$  es la constante de "retorno" a partir de este último;  $k_{10}$  es la constante de eliminación glo

bal.

En este caso y cuando  $k_a \gg \alpha > \beta$ , se puede aplicar directamente el método de los residuos para obtener la primera, sólo que hay un error del 17%. De todas maneras, esta es la primera forma de trabajar los datos intramusculares y obtener, manualmente, una ecuación que describa el curso temporal de las concentraciones plasmáticas contra el tiempo.

El método de Wagner-Nelson también se aplica al modelo abierto de dos compartimientos, quedando la ecuación de la "concentración absorbida" de la siguiente manera:

$$A_T/V_c = C_{1(T)} + \beta \int_0^T C_{1(T)} dt \quad (19)$$

donde  $V_c$  es el volumen de distribución del compartimiento central que, por definición, es:

$$V_c = \frac{\text{DOSIS i.v.}}{A + B} \quad (20)$$

donde A y B son los interceptos a la ordenada, determinados por el método de los residuos, para una administración intravenosa.

Siguiendo el análisis de la ecuación (19),  $C_{1T}$  es la concentración plasmática o concentración del compartimiento central (1). Para el caso de la administración intramuscular donde el proceso de absorción sea de primer orden, la ecuación que describe el curso temporal de las concentraciones del compartimiento (1), es la siguiente:

$$\begin{aligned}
 C_{1T} = & \frac{k_a FD(k_{21} - k_a)}{(\alpha - k_a)(\beta - k_a)V_c} e^{-k_a T} \\
 & + \frac{k_a FD(k_{21} - \alpha)}{(k_a - \alpha)(\beta - \alpha)V_c} e^{-\alpha T} \\
 & + \frac{k_a FD(k_{21} - \beta)}{(k_a - \beta)(\alpha - \beta)V_c} e^{-\beta T} \quad (21)
 \end{aligned}$$

donde  $\alpha$  y  $\beta$  son constantes híbridas, descritas por las siguientes ecuaciones:

$$\alpha + \beta = k_{10} + k_{12} + k_{21} \quad (22)$$

$$y \quad \alpha\beta = k_{10} k_{21} \quad (23)$$

físicamente, los términos que multiplican a las exponenciales son los interceptos a la ordenada en la gráfica de  $C_{1T}$  Vs.  $T$ , por lo que la ecuación -- (21) se puede simplificar de la siguiente manera:

$$C_{1T} = M e^{-k_a T} + Y e^{-\alpha T} + Z e^{-\beta T} \quad (24)$$

donde  $M$ ,  $Y$  y  $Z$  tienen el significado antes descrito.

Nuevamente regresando a la ecuación (19),  $\beta$  es la pendiente de la fase logarítmica lineal final en la gráfica de  $\ln C_{1T}$  Vs.  $T$  para un intravenoso, la cual debe corresponder a la fase logarítmica lineal final en la gráfica para la administración intramuscular. La integral del segundo término del miembro derecho de esta ecuación corresponde al área bajo la curva,  $ABC_{T-1}^T$ , que se determina por el método de los trapecoides según las ecua

ciones (7) y (8).

Para obtener la  $k_a$  se determinan las diferencias:  $A_\infty/V_c - A_T/V_c$  y se grafican contra el tiempo en papel semilogarítmico y la pendiente de la línea ajustada por mínimos cuadrados será la constante de velocidad de absorción.

Estos autores también preveen el caso en que  $\alpha > k_a > \beta$ , el cual no se discutirá aquí por falta de espacio.

Para los fármacos que siguen el Modelo Abierto de Dos Compartimientos (MADC), cuyas constantes de absorción se pretende determinar, existe el método ideado por Loo y Riegelman (1968) el cual se basa en la siguiente derivación:

En un sistema de dos compartimientos el balance de masas da:

$$A_T = A_{1T} + A_{2T} + A_{eT} \quad (25)$$

y

$$C_T = C_{1T} + C_{2T} + C_{eT} \quad (26)$$

pero

$$C_{eT} = k_{10} \int_0^T C_{1T} dt \quad (27)$$

por lo que, sustituyendo (27) en (26):

$$C_T = C_{1T} + C_{2T} + k_{10} (ABC_0^T) \quad (28)$$

pero a tiempo infinito la concentración absorbida llega a un valor asintótico:

$$C_T \rightarrow k_{10} (ABC_0^\infty) = \frac{FD \text{ i.m.}}{V_c} \quad (29)$$

por lo tanto, el porcentaje absorbido a un tiempo T será:

$$\% \text{absorbido} = \frac{A_T}{FD \text{ i.m.}} \times 100 \quad (30)$$

Ya se vió cuáles son el primero y el tercer -- términos de la ecuación (28); el único término desconocido es la concentración del fármaco en el compartimiento 2,  $C_{2T}$ . En su artículo, Loo y Riegelman demuestran cómo puede estimarse esta cantidad; la derivación se da a continuación:

$$dC_2/dt = k_{12} C_1 - k_{21} C_2 \quad (31)$$

Asumiendo que hay un segmento lineal entre cada pareja de puntos ( $C_1, t$ ):

$$C_{1T_n} = C_{1T_{n-1}} + (\Delta C_1 / \Delta t) \Delta t \quad (32)$$

Sustituyendo la ecuación (32) en la (31), encontrando las transformadas de Laplace de la ecuación resultante, sacando la inversa y aplicando la expansión en series de Taylor, se llega a la ecuación:

$$\begin{aligned} C_{2T_n} &= C_{2T_{n-1}} \cdot e^{-k_{21} \Delta T} \\ &+ k_{12} / k_{21} \cdot C_{1T_{n-1}} \cdot (1 - e^{-k_{21} \Delta T}) \\ &+ k_{12} / 2 \Delta C_1 \Delta T \end{aligned} \quad (32)$$

Ya obtenido este valor se obtiene la "concentración" absorbida hasta el tiempo T; en los tiempos finales se obtiene un valor constante que pertenece a la concentración máxima absorbida a la cual

se le restan cada uno de los valores de los diferentes tiempos para obtener la "concentración" remanente para ser absorbida; los valores así estimados se grafican en papel semilogarítmico contra el tiempo y de la pendiente de la recta se estima la constante de velocidad de absorción,  $k_a$ .

Se debe hacer notar que para utilizar este método se requiere haber caracterizado perfectamente la farmacocinética del fármaco por vía intravenosa, obteniendo por esta vía todas las microconstantes - que aparecen en la sumatoria para obtener  $C_T$ :  $k_{10}$ ,  $k_{12}$  y  $k_{21}$ .

En realidad, este es el método más confiable - para caracterizar correctamente la o las constantes de absorción que se presenten.

AREA DE CONTACTO ENTRE LA SOLUCION QUE CONTIENE AL FARMACO Y LOS TEJIDOS.

La distribución local de las soluciones inyectadas subcutánea o intramuscularmente es importante puesto que la velocidad de penetración del fármaco depende, en parte, de la geometría y del área resultante del depósito expuesto al tejido. Para estudiar la distribución de las sustancias inyectadas - intramuscularmente, Shaffer (1929) inyectó sustancias radiopacas en los músculos glúteos de humanos voluntarios; encontró que el aceite yodado y el salicilato de bismuto en aceite fueron confinados a -

los planos de las facias o tejido conectivo que rodea los músculos y grupos de ellos; de igual manera se comporta la inyección de bismuto metálico suspendido en una solución isotónica de dextrosa. Los es estudios fluoroscópicos demostraron que las soluciones oleosas viscosas, como la del aceite yodado, -- tienden a formar depósitos de forma esférica cerca del punto de descarga de la aguja y que se difunde fuera de la zona más lentamente, continuando su dispersión durante 1 o 5 minutos antes de que los glóbulos queden en una posición fija; en cambio, la -- suspensión acuosa de bismuto se distribuye a su localización final, tan pronto se ha concluido la inyección. Se debe hacer notar que con las técnicas usuales de inyección con aguja es difícil, si no imposible, controlar el área de la solución, suspensión o emulsión que se inyecta, la cual queda en -- contacto con los tejidos.

#### INFLUENCIA DEL VOLUMEN DEL INYECTABLE SOBRE LAS VELOCIDADES DE ABSORCION.

Sund y Schou (1964) demostraron que las velocidades de aclaramiento o remoción del fármaco a partir del sitio del depósito son inversamente proporcionales al volumen de las soluciones inyectadas: -- disoluciones radioactivas de manitol y sacarosa; además que, al graficar el ln de la fracción de fármaco que permanece para ser absorbida Vs. el tiempo, el resultado no es lineal y que la vida media de absorción al principio del experimento es a menudo --

más corta que la calculada en tiempos posteriores, adaptándose mejor a una ecuación poliexponencial. - Este fenómeno pudiera explicarse por las siguientes razones:

a. Los flujos sanguíneo y linfático varían a lo largo del tiempo en la zona de la inyección.

b. Durante el proceso de absorción, la solución que permanece en el sitio va perdiendo homogeneidad, dependiendo de la velocidad de difusión con que avanzan las moléculas que se encuentran en el seno de la solución, hacia la interfase líquido-tejido.

c. La magnitud del coeficiente de penetración del tejido no es una constante con respecto al tiempo si el área del tejido expuesto al líquido decrece progresivamente o si el volumen de la solución se incrementa con respecto al tiempo (p.e. en el caso de irritación); en estos casos el valor del coeficiente de penetración decrece, dando lugar a una vida media de absorción más larga al final del experimento. Las presiones hidrostáticas que actúen en el sitio (por ejemplo la presión ejercida a la hora de inyectar o la osmótica) son factores que determinan el flujo neto del solvente entre los líquidos del depósito formado y los vasos.

INFLUENCIA DE LA CONCENTRACION DEL FARMACO INYECTADO SOBRE LAS VELOCIDADES DE ACLARAMIENTO.

Sund y Schou (1964) estudiaron los efectos de diferentes concentraciones de sacarosa sobre la velocidad de aclaramiento de la misma, en músculo de rata, concluyendo que esta última fue independiente de la concentración del fármaco en un rango de 0.19 - 9.6 mg/ml; por otro lado, observaron que la velocidad de absorción de sustancias como la atropina depende marcadamente de su concentración en el sitio de absorción, pues su velocidad de aclaramiento relativa decrece con el incremento de la concentración del fármaco sobre un valor umbral de, aproximadamente, 0.5 mg/ml. Cuando la atropina u otros fármacos colinérgicos se mezclan con las soluciones de sacarosa, decrece la velocidad de aclaramiento de ésta última, atribuyéndose este efecto a la acción farmacológica de los primeros sobre el músculo.

INFLUENCIA DEL TAMAÑO MOLECULAR SOBRE EL COEFICIENTE DE DIFUSION Y LA RUTA DE ABSORCION.

El coeficiente de difusión de una molécula esférica, o casi esférica, que sea más grande que las moléculas del disolvente, es inversamente proporcional a su radio molecular o al peso molecular; así, en un proceso de difusión controlada, pudiera esperarse que las moléculas grandes tengan una penetración más lenta que las menores.

La Tabla I resume algunos datos de la literatura que relacionan los pesos moleculares de las sustancias inyectadas y sus probables rutas primarias de absorción. A partir del sitio subcutáneo, parece que las moléculas o iones que tienen bajo peso molecular son absorbidos preferentemente vía los capilares, mientras que las moléculas que tienen altos pesos moleculares se absorben vía los vasos linfáticos.

TABLA I. Relaciones entre el peso molecular de varias especies químicas y su probable ruta de absorción después de una inyección intramuscular o subcutánea.

ESPECIE MOLECULAR	PESO MOLECULAR	VIA DE ADMON.	ruta DE ABSORCION
Na <sup>24</sup> Cl <sup>1</sup>	58	i.m.	Capilar
Fe <sup>59</sup> Cl <sub>3</sub> <sup>2</sup>	270	s.c.	Capilar
Estricnina <sup>3</sup>	> 334	s.c.	Capilar
Veneno de cobra <sup>3</sup> de la India	2,500	s.c.	Capilar
Complejos de Fe <sup>4</sup> -sorbitol-citrato	> 5,000	i.m.	~55% Capil. ~16% Linf.
Complejo de Fe <sup>5</sup> polisacáridos	10 <sup>4</sup> -2X10 <sup>4</sup>	i.m.	Linfático
Veneno de ser- <sup>3</sup> piente Tigre - Negro	>20,000	s.c.	Linfático
Toxina diftérica <sup>3</sup>	>70,000	s.c.	Linfático

<sup>1</sup>Stone, 1949, <sup>2</sup>Everett, 1954, <sup>3</sup>Barnes, 1941, <sup>4</sup>Svärd 1961, <sup>5</sup>Málek, 1957.

Sund y Schou (1964) estudiaron cómo se afecta el coeficiente de difusión y las velocidades de aclaramiento, al variar los pesos moleculares de diferentes carbohidratos marcados, al ser inyectados intramuscularmente a ratas, como se ve en la Tabla II.

TABLA II. Relación entre el aumento del peso molecular y la absorción de carbohidratos marcados, administrados por vía intramuscular.

SUSTANCIA	PESO MOLECULAR	COEFICIENTE DE DIFUSION X10 <sup>6</sup>	FARMACO ACLARADO EN 5'.
D-manitol-1-C <sup>14</sup>	182	8.7	~ 7.0
Sacarosa-C <sup>14</sup>	342	7.5	~ 6.0
Metoxi- inulina-H	3,000-4,000	2.1	~ 2.0
Carboxil- inulina-C	3,000-4,000	2.1	~ 2.0
Carboxil- Dextrana-C	60,000-90,000	~ 0.5	~ 0.7

Como se esperaba, se puede advertir a partir de la Tabla II que el incremento en el peso molecular provoca una disminución en la velocidad de aclaramiento; el hecho de que ésta se correlaciona directamente con el coeficiente de difusión, es una evidencia de que la difusión es la principal fuerza directriz en el proceso de absorción.

Màlek y col. (1957) estudiaron el efecto que tiene el peso molecular sobre la ruta de aclaramiento del fármaco a partir del sitio de absorción, para lo cual prepararon diferentes sales de un mismo antibiótico, como la estreptomicina o la neomicina, con sustancias aniónicas de alto peso molecular como los polisacáridos fosforilados o sulfónicos y ácidos policarboxílicos naturales. Trabajando en perro, después de la inyección i.m. del sulfato de Neomicina se obtuvo el Cp máximo a las 2 horas y fue de 20 mcg/ml; al inyectar el neomicin-dextrasulfonato (neolinfin II) el pico máximo se obtuvo a las 2 horas, siendo aproximadamente de 3 mcg/ml y las concentraciones posteriores se mantuvieron constantes en 1 mcg/ml desde las 8 hasta las 24 horas, mientras que en el primer caso, los niveles plasmáticos fueron prácticamente cero a las 12 horas; los autores denominaron a estas sales como antibiolinfinas, afirmando que su absorción se lleva a cabo primariamente vía el sistema linfático, en contraste con la sal correspondiente al sulfato la cual, presumiblemente, se absorbió por vía capilar.

#### INFLUENCIA DEL pH SOBRE LA VELOCIDAD DE ABSORCION.

En el transporte del fármaco a través de la membrana biológica sólo las formas liposolubles di

funden libremente de acuerdo con su grado de liposolubilidad, con respecto a los no electrolitos, --- mientras que los electrolitos difunden de acuerdo a la solubilidad de la forma no ionizada de sus moléculas y de acuerdo con los grados de ionización de las moléculas según el pH del medio que las rodea; esta ionización es reversible y progresa de acuerdo a la cinética de acción de masas con sus -- constantes de equilibrio propias de cada reacción. Esto significa que en cualquier solución acuosa es tán presentes, simultáneamente, varias especies procedentes de las reacciones de asociación y disociación de los ácidos o bases débiles originales (Martin, 1969), cuya cantidad es una función del pH de la solución y de la constante de disociación del compuesto,  $K_a$ . En el caso de un ácido débil y su base conjugada, a partir de la constante de acidez se calcula fácilmente que:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{(\text{forma ionizada})}{(\text{forma no ionizada})} \quad (33)$$

mientras que para una base débil en equilibrio con su ácido débil:

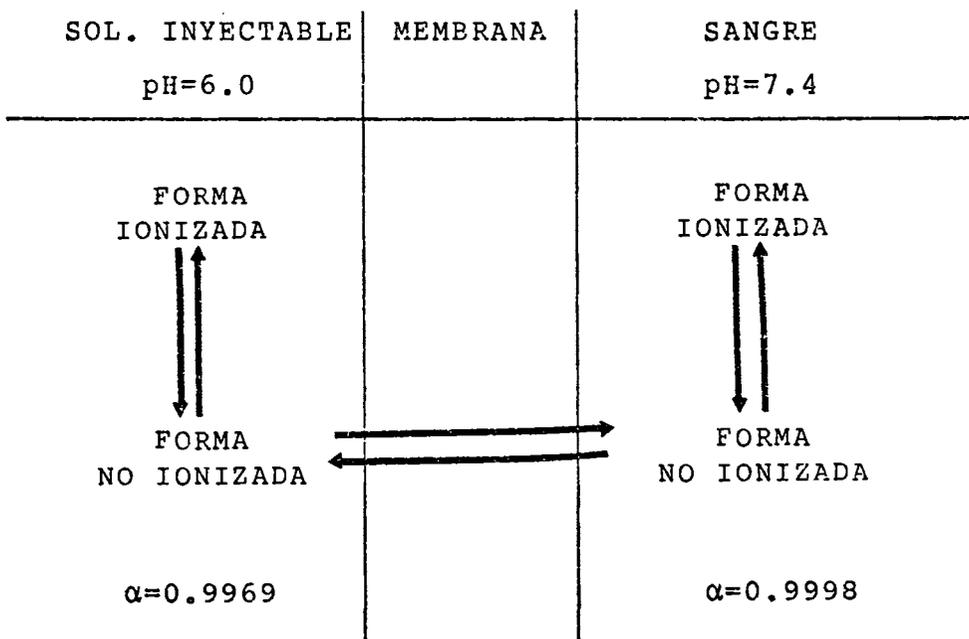
$$\text{pH} = \text{pK}_a - \log \frac{(\text{forma ionizada})}{(\text{forma no ionizada})} \quad (34)$$

La ecuación (33) también se puede escribir en la forma:

$$\text{pH} = \text{pK}_a - \log \frac{\alpha}{(1 - \alpha)} \quad (35)$$

donde  $\alpha$  es el grado de disociación; por medio de esta relación, es posible determinar el porcentaje en que se encuentra una forma con respecto a su -- conjugado.

La distribución de un fármaco ácido débil entre dos compartimientos acuosos separados por una membrana de lípidos, dependerá principalmente de los valores de pH de los medios acuosos. Por ejemplo, el ácido acetilsalicílico tiene un  $pK_a$  de --- 3.49; el inyectable intraarticular, con un volumen de 10 ml, tiene un pH de 6.0 (Martindale, 26th.) - por lo que, al ser inyectado observará la siguiente distribución entre el sitio del depósito y la - sangre:



Es muy fácil observar que, en el equilibrio, para las especies no ionizadas (el ácido libre, -- que es el único que puede pasar a través de la membrana biológica) las relaciones de concentración:

$$\frac{\text{Conc. en membrana}}{\text{Conc. en Sol. Iny.}} \quad \text{y} \quad \frac{\text{Conc. en membrana}}{\text{Conc. en sangre}}$$

serán las mismas; así, la concentración de la especie no ionizada en ambos lados de la membrana será la misma, si se considera que el volumen de los -- compartimientos es igual, la cantidad de ácido acetilsalicílico y su sal conjugada será prácticamente la misma en el ejemplo anterior. Pero hay que tomar en cuenta que el volumen de la sangre es mucho mayor que el volumen de un inyectable y que el fármaco que esté atravesando la membrana hacia el compartimiento sanguíneo se estará removiendo y diluyendo continuamente por lo que su concentración a ese lado de la membrana será prácticamente cero; por lo tanto, es de suponerse que el fármaco desaparezca completamente del sitio del depósito en estas condiciones, pues aunque el coeficiente de disociación favorece tremendamente a la sal, ésta se convierte continuamente en el ácido y éste, a su vez, se está transportando hacia el compartimiento sanguíneo.

En otras condiciones, suponiendo que el pH de la solución inyectable fuese 1 (un caso extremo, -

por supuesto); al ser inyectada ésta, el coeficiente de disociación en la misma será de 0.03, o sea, que se favorece en un 98% la aparición del ácido libre; la velocidad de transferencia del fármaco del sitio del depósito hacia la sangre y las condiciones de absorción serán más favorables en este caso que en el anteriormente discutido.

La ecuación (33) puede volver a escribirse:

$$\frac{(forma\ no\ ionizada)}{(forma\ ionizada)} = \frac{1}{10^{(pH - pK_a)}} \quad (36)$$

donde los términos entre paréntesis cuadrados se refieren a las concentraciones del fármaco libre y su base conjugada; a cada lado de la membrana, la concentración total del fármaco será:

$$C_T = C_I + C_L \quad (37)$$

donde  $C_I$  es la concentración de la base conjugada y  $C_L$  la concentración del fármaco libre o no ionizado; A cualquier tiempo, la fracción no ionizada de la concentración total estará dada por:

$$f_L = C_L / C_T \quad (38)$$

pudiendo expresarse  $C_L$  como:

$$C_L = C_T \cdot f_L \quad (39)$$

Sustituyendo (39) en la ecuación (2), tomando en cuenta sólo las concentraciones de la forma libre a ambos lados de la membrana queda:

$$- dA/dt = P(f_L^1 C_T^1 - f_L^2 C_T^2) \quad (40)$$

Como en el equilibrio el miembro izquierdo de esta ecuación debe ser cero, se puede definir una cantidad R como la relación de las concentraciones totales en el equilibrio en cada compartimiento:

$$R = C_{L^\infty}^1 / C_{L^\infty}^2 = f_{L^\infty}^1 / f_{L^\infty}^2 \quad (41)$$

Alternativamente, la ecuación (37) puede utilizarse para reemplazar las concentraciones totales en el equilibrio y la sustitución de la ecuación (36) en la expresión resultante, para el ácido débil, da:

$$R = C_{L^\infty}^1 / C_{L^\infty}^2 = \frac{1 + \text{antilog}(pH^1 - pKa)}{1 + \text{antilog}(pH^2 - pKa)} \quad (42)$$

donde <sup>1</sup> se refiere a la concentración del fármaco libre en la solución inyectable del depósito tisular y <sup>2</sup> a la concentración en el compartimiento -- sanguíneo, suponiendo volúmenes constantes y semejantes.

Cuando el pH en el seno de la solución inyectable permanece constante, también la fracción del fármaco libre es una constante a través de todo el proceso de difusión. De esta manera, puede sustituirse la ecuación (41) en la (40) para dar:

$$- dA^1/dt = P f_{L^\infty}^1 (C_T^1 - R C_T^2) \quad (43)$$

La ecuación (43) nos proporciona la constante aparente de velocidad,  $k_{ap}$ , que se observa para la

difusión de un electrolito débil:

$$k_{ap} = Pf_{L\infty}^1 \quad (44)$$

como  $P = \bar{D}SK/\delta V_s$  (45)

de donde:  $k_{ap} = M(K \times f_{L\infty}^1)$  (46)

donde M es la pendiente de una gráfica de coeficiente de penetración contra el coeficiente de reparto de una serie de fármacos estructuralmente relacionados (Burger, 1970).

La ecuación (44) da la relación esperada entre la velocidad específica aparente,  $k_{ap}$ , de penetración del fármaco a través de la membrana y la fracción del fármaco presente en la forma no ionizada a un pH dado. Esto hace ver que en el caso de electrolitos débiles, el pH de la solución inyectada debe tener un profundo efecto sobre la velocidad de absorción.

Si el fármaco precipita en el sitio de inyección debido a diferencias en el pH entre la solución inyectada y los líquidos intersticiales, el curso temporal de las concentraciones sanguíneas, al graficarse, la forma de la curva dependerá fuertemente de la velocidad de disolución del fármaco precipitado en el depósito intramuscular (Wagner, 1971). Un ejemplo de este fenómeno fue reportado por Burns (1953), trabajando sobre fenilbutazona -

obtuvo la gráfica reportada en la Fig. No.6, para

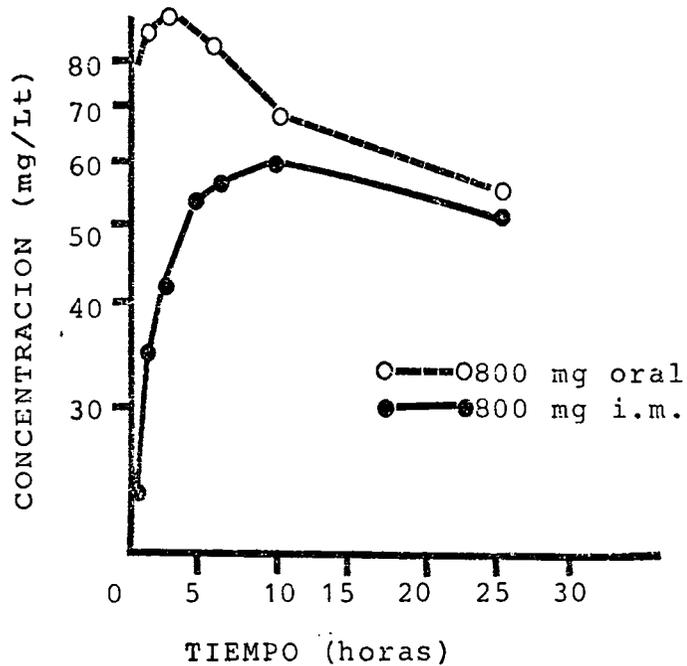


FIGURA 6. Concentraciones plasmáticas de Fenilbutazona, después de ser administrada en la misma dosis, por vía oral e intramuscular al mismo sujeto.

la administración intramuscular de 800 mg del fármaco como sal sódica en solución al 20 % y la misma dosis fue administrada, a diferente tiempo, en cuatro cápsulas de gelatina dura que contenían 200 mg del fármaco libre. Al inspeccionar las curvas presentadas en la Fig. No. 6, se observa que el fármaco administrado por vía i.m. se absorbió mucho más lentamente que después de la administra---

ción oral; por esta última vía se observó que la concentración plasmática máxima ( $C_p$  máx), apareció a las dos horas después de la administración, mientras que el  $C_p$  máx para el intramuscular se obtuvo hasta las 8 horas en varios sujetos; esto sugiere que el fármaco sufrió una precipitación en el sitio del depósito, hecho que se comprobó posteriormente, al inyectar la misma forma farmacéutica en el músculo Vastus lateralis de conejos, a una dosis de 100 mg/Kg de peso; los animales se sacrificaron después de 2 horas y se encontró que en un animal se encontraba el 40% del fármaco suministrado y en otro el 15% de la dosis, mientras que en el músculo de la pierna contraria, la cantidad fue insignificante; por lo tanto parece que en ambos, conejos y humanos, la fenilbutazona se precipita de su sal sódica en solución (pH 8.2) en el sitio de inyección (pH 7.2-7.4). Ya que la cantidad del líquido en el sitio del depósito está muy restringido en comparación a la cantidad en el tracto gastrointestinal, es de esperarse que la fenilbutazona disuelva más lentamente.

Hasta el momento, se ha hablado de un sistema específico de transporte: Difusión pasiva, pero -- hay que aclarar que no es el único medio posible, sino el primario. A continuación se discuten otras formas de absorción (Wagner, 1971).

#### DIFUSION FACILITADA.

Se ha aplicado este término cuando un "aca--  
rreador" que se encuentra sobre o dentro de la mem-  
brana se combina temporalmente con el soluto y lo  
transfiere a través de la membrana. Las caracte--  
rísticas del sistema son:

a. Es Saturable, lo que provoca que, en exce-  
so de soluto, pueda ser un paso limitante en el --  
proceso.

b. No hay gasto de energía, más que la reque-  
rida por la organización celular.

c. Se lleva a cabo en favor del gradiente de  
concentración.

#### TRANSPORTE ACTIVO.

También se lleva a cabo por un sistema de aca-  
rreadores de naturaleza proteica y sus principales  
características son:

a. Se lleva a cabo aún contra un gradiente de  
concentración.

b. Es saturable.

c. Existen un número de sustancias que "enve-  
nenan" al sistema, disminuyendo o evitando totalmen-  
te que la absorción se lleve a cabo.

d. Hay un gasto de energía, lo cual también -  
puede ser un paso limitante.

#### FILTRACION.

Cuando el radio molecular de las moléculas es menor de 4 Å y aunque posean carga, pueden absorberse a través de los poros llenos de agua que posee la membrana; La velocidad de absorción que se obtiene por este mecanismo es el producto del coeficiente de tamizado, la velocidad de flujo del líquido orgánico y la concentración del soluto en el sitio del depósito.

#### PINOCITOSIS.

Este es un proceso que involucra la absorción de partículas y sucede por invaginación de la membrana celular, la formación de vacuolas que contienen el material invaginado; se ha demostrado que algunos glóbulos de grasa, coloides y proteínas se pueden absorber por este mecanismo, sobre todo en animales jóvenes, por ejemplo la insulina y la ferritina.

#### "CITOPEMPHIS".

Se ha demostrado que el paso de varias partículas y líquidos de un lado a otro del tejido endotelial de los capilares linfáticos y sanguíneos se lleva a cabo, en parte, por vesículas: las partículas y el líquido en contacto con la superficie endotelial exterior, entra en la célula en pequeñas vesículas, viajan de una manera al azar hacia la otra superficie, donde descargan su contenido; la -

citopemphis permite el transporte neto de material proporcionalmente al gradiente de concentración en cada lado del tejido endotelial (Casley-Smith, --- 1964).

Teóricamente, para las partículas sólo hay -- cuatro caminos posibles para que seán llevadas a -- través del tejido endotelial: por pasos intercelulares, por medio de organelos que viajan intracelularmente, por la matriz citoplásmica o por los pasos denominados "ventana" que son verdaderos túneles que van desde el exterior de la célula hasta -- el núcleo (Ballard, 1968).

FACTORES BIOLÓGICOS QUE CAUSAN DIFERENCIAS EN LA -- ABSORCIÓN.

MICROCIRCULACION EN EL SITIO DE ABSORCIÓN.

El tejido muscular está ricamente irrigado -- por los vasos capilares; sin embargo, hay muy pocos vasos linfáticos en el tejido muscular, propiamente dicho, mientras que son abundantes en el tejido conectivo que rodea las masas musculares y -- los tendones. Estos vasos linfáticos usualmente e existen donde los planos de las fascia entran en -- los músculos y el líquido linfático fluye a través de los espacios a lo largo de los planos faciales entre las fibras musculares.

Hay diferencias en cuanto a las uniones interer

celulares entre los linfáticos que existen en varias partes del cuerpo; en las regiones activas están abiertas una de cada cinco uniones intercelulares, mientras que en las regiones de poca actividad, sólo se encuentra una unión abierta entre 50 o 100; en estas últimas regiones, los vasos sanguíneos y linfáticos normales, dejan pasar muy pocas partículas a través de sus uniones mientras que, en contraste, en las regiones activas, los vasos linfáticos y sanguíneos dañados permiten el paso de mucho más material a través de sus uniones frecuentemente abiertas. Un trauma ligero cerca de un vaso linfático en una región que se encuentre prácticamente sin movimiento, resulta en un incremento marcado en la permeabilidad de los vasos, probablemente debido a la apertura de muchas de sus uniones normalmente cerradas (Casley-Smith, 1964).

#### MOVIMIENTO CORPORAL.

Se ha demostrado que la actividad física controlada tiene efecto sobre la velocidad de absorción, de pellets de penicilina G procaínica, implantados subcutáneamente a ratas (Ballard, 1966); la velocidad de absorción promedio por área media de los pellets, en animales puestos en cajas de actividad controlada a 3.83 r.p.m., fue de  $2.57 \times 10^{-3}$  g/hr-cm<sup>2</sup>, mientras que en los animales a los cuales se mantuvo inactivos, fue de  $1.93 \times 10^{-3}$  g/hr-cm<sup>2</sup>.

utilizando la técnica "jet" de absorción del  $I^{131}$  en pacientes con infarto de miocardio y en voluntarios sanos. En el primer grupo las vidas medianas fueron de 60, 29, 14 y 8 minutos. En el segundo grupo, primero, octavo, catorceavo y después del infarto, mientras que en los sanos el promedio fue de 9 minutos. Se observaron los estados febriles e inflamatorias profundas alteraciones en las velocidades de los fármacos, a partir de los resultados.

Se estudió el efecto de la edad sobre la farmacocinética de un fármaco de maleato de clorfeniramina administrado subcutánea a ratas, así como de difenhidramina; encontró que durante los primeros 16 días de vida entre 175 y 230 mg/Kg de peso, se observó un patrón similar para la farmacocinética de ambos fármacos. El autor concluye que el desarrollo de la farmacocinética a ambos fármacos pudiera disminuir en la cantidad absorbida con el tiempo, a partir de la re-

En las ecuaciones (4) y (5) se observa que el coeficiente de penetración es inversamente proporcional a  $\delta$ , el grosor de la membrana donde se efectúa el transporte; por lo tanto, es razonable suponer que en los animales jóvenes el grosor de su tejido subcutáneo se va incrementando sucesivamente, explicando ésto las diferencias observadas en los valores de  $LD_{50}$  del caso anterior y, en general, para aquellos fármacos donde este valor se correlaciona con los niveles sanguíneos del fármaco.

#### REGION ANATOMICA Y CONDICION DEL TEJIDO.

El que un inyectable se aplique por vía subcutánea, intramuscular o por otra vía parenteral, afecta grandemente la velocidad de absorción de un mismo fármaco, debido a las diferencias de irrigación que observan las diferentes capas de tejido - hasta llegar al músculo (Fig. No. 7).

VIA INTRADERMICA (i.d.). Se denomina administración intradérmica, cuando el fármaco se inyecta debajo de la capa superficial de la piel levantando una ampolla por la introducción del líquido. Esta vía se reserva generalmente para pruebas de diagnóstico y para vacunas, pues la absorción es muy lenta (Turco, 1974); por esta vía sólo se pueden inyectar pequeños volúmenes entre 0.1 y 0.3 ml.

VIA SUBCUTANEA (s.c.). El inyectable se deposita en el tejido blando que se encuentra inmedia-

tamente abajo de la dermis, generalmente en la superficie exterior del brazo o el muslo; el volumen inyectado varía entre 0.3 y 1.0 ml. Las respuestas obtenidas por esta vía son más rápidas que para la vía intradérmica.

VIA INTRAMUSCULAR (i.m.). La inyección se hace dentro de la masa muscular; en humanos, los lugares más comunes son los músculos deltoides de los brazos en donde se pueden inyectar hasta 2 ml, los músculos glúteos de las asentaderas, donde se pueden depositar volúmenes hasta de 5.0 ml; en general, por esta vía la absorción es más rápida que para las otras vías antes discutidas.

Existen otras vías, las cuales no se discutirán porque no están incluidas en la finalidad del estudio como son: la intraarticular, intraespinal, intratecal y la hipodermocclisis.

Se ha demostrado que existen diferencias en la velocidad de absorción al inyectar el fármaco, a diferentes tiempos, en varias regiones del cuerpo; por ejemplo, la vida media de absorción para la insulina I<sup>131</sup> fue de 224 min. para la inyección i.m. en el brazo y para la vía subcutánea de 232 minutos, mientras que las vidas medias de absorción cuando se aplicaron en muslo fueron de 314 y 310 minutos respectivamente (Nora, 1964).

La condición del tejido en el sitio de inyec-

ción también afecta la velocidad de absorción del fármaco: Root (1954) observó que al inyectarse repetidamente la insulina marcada en un mismo sitio por vía subcutánea, la absorción del fármaco se retardaba considerablemente pero que, al dejar pasar un tiempo y permitir recobrase al tejido, se renvaba la habilidad para absorber la insulina rápidamente; en las zonas inyectadas repetidamente, se palpaba endurecimiento o cojinetes de insulina.

#### METABOLISMO DEL FARMACO EN EL SITIO DEL DEPOSITO.

Parte de la Ampicilina Sódica, inyectada intramuscularmente, se degrada por mecanismos aún no estudiados, pero que se supone enzimáticos

#### FORMULACION DE LAS FORMAS PARENTERALES.

##### PREFORMULACION.

Obtención de toda la información disponible. Usualmente al terminar la síntesis o aislamiento de un nuevo compuesto, se prepara una hoja de información donde se reúnen todos los parámetros fisicoquímicos del fármaco: Estabilidad, solubilidad,  $pK_a$ , coeficiente de reparto y estandarización de las propiedades físicas. Estos datos son muy útiles para la evaluación biofarmacéutica del compuesto y los programas preliminares de selección.

Estabilidad. Como primer parámetro biofarmacéutico debe considerarse a la estabilidad que exhiba el producto sintetizado, tanto en forma sólida como en solución; si el compuesto es inestable en solución, se debe tomar en consideración que se están administrando otros productos además del inicialmente propuesto y si los productos de degradación exhiben actividad, se debe considerar la alternativa de desarrollar el producto de degradación como el fármaco y no la sustancia original. - En los estudios de estabilidad, debe tomarse en cuenta el pH, temperatura y los procesos de manufactura involucrados .

Solubilidad. Si el fármaco se administra en forma de suspensión, la solubilidad es un paso crítico en la biodisponibilidad del mismo; como un criterio grueso, debido a lo temprano de la suposición, se dice que una solubilidad en agua mayor del 1 % (1 g/100 ml), indica que no existen problemas potenciales en la absorción, como resultado de las características de disolución. Además, se debe tomar en consideración: La velocidad de disolución intrínseca como función del pH dentro de rangos fisiológicos, como función del tamaño de partícula o área superficial (en el caso de un pellet) y el tamaño de la dosis terapéutica. El buen manejo de los datos iniciales de solubilidad, prevendrá el que los compuestos evaluados sean desecha-

dos como inactivos o proclamados no tóxicos, cuando en realidad no son absorbibles debido solamente a una solubilidad mínima en medios acuosos.

pK<sub>a</sub>. El uso de la teoría del pH-partición es un parámetro valioso en la medición de la absorción del fármaco, usualmente en relación con una serie de compuestos químicamente relacionados, ya que en última instancia la membrana biológica permite el paso del fármaco en su forma no disociada, restringiendo el transporte de la forma disociada. El conocimiento del pK<sub>a</sub> permite al farmacólogo o toxicólogo el diseño de un vehículo para administrar un fármaco poco soluble, determinando el pH en el cual el fármaco se disuelva en un vehículo soluble o forme una sal más soluble.

Coeficiente de Reparto. Las relaciones de reparto disolvente orgánico hidrófobo/agua es otro parámetro muy importante en la teoría del pH-partición y es más útil cuando se tienen datos de una serie de compuestos relacionados químicamente. Cuando un compuesto exhibe constantes de reparto muy pequeñas en varios compuestos orgánicos de constantes dieléctricas diversas, puede indicar un problema de absorción por escasa permeabilidad (Swarbrick, 1973).

Estandarización de las propiedades físicas del fármaco. Desde un principio se deben controlar y estandarizar propiedades tales como polimorfismo, ta-

maño de partícula, punto de fusión, propiedades superficiales e impurezas, de tal manera que todos -- los estudios se lleven a cabo con la misma forma física del compuesto químico..

Consideraciones farmacológicas y toxicológicas.

Cuando se obtiene la  $LD_{50}$  como función de la vía de administración provee información sobre la extensión de la absorción del fármaco; así, la  $LD_{50}$  por vía intravenosa es representativa de la dosis total absorbida; mientras más cerca se encuentre la  $LD_{50}$  de la vía que nos interese, a la determinada por vía intravenosa, se tendrán menores problemas potenciales de absorción.

Interacción con diluyentes y aditivos. El fármaco puro debe enfrentarse, aún antes de intentar cualquier formulación, a los diluyentes y aditivos que se utilicen comúnmente para la formulación de inyectables; en mezcla de sólidos 1:20 con los aditivos y 1:5 con los diluyentes, las cuales se introducen en viales sellados (a la mitad de los mismos agregar agua al 5%) y se someten a varias temperaturas entre las cuales las más comunes son: 5°C, 25°C, 50°C, 60°C y en condiciones de fuerte luminosidad; con intervalos de tiempo apropiados, se van muestreando los polvos y, por medio, de cromatografía en capa fina, es posible detectar los productos de degradación y cuantificarlos. En estas muestras, se

deben registrar los cambios en color, aparición de "caking", facilidad de flujo, etc., contra muestras de referencia preservadas en condiciones normales. Las incompatibilidades, formación de complejos, aparición de polimorfos, etc., pueden detectarse también por cromatografía infrarroja, ultravioleta, análisis térmico diferencial o calorimetría diferencial de barrido, entre otras técnicas.

Consideraciones Farmacocinéticas. Aún desde la preformulación, deben caracterizarse perfectamente los manejos farmacocinéticos que efectúen los animales de experimentación, sobre el fármaco, tanto por vía intravenosa como por otras vías de interés; esto puede simplificar la elección de la vía de administración. Se debe confeccionar una solución estándar contra la cual se hagan todos los estudios.

#### FORMULACION.

El objetivo final en el desarrollo de un producto parenteral es alcanzar el efecto terapéutico en el paciente; en cuanto a las vías de administración, sólo en la intramuscular, intradérmica y subcutánea pueden administrarse soluciones, suspensiones o emulsiones mientras que, por cualquier otra vía sólo se pueden administrar soluciones. Como ya se ha discutido en la introducción, los vehículos usados van desde el agua para inyectables, hasta los vehículos

no acuosos y aceites fijos y, aunque deben tomarse - todos los cuidados para evitar una irritación indebi da del tejido, es permisible el provocar una irritación moderada en el sitio de la inyección (Lachman, 1976).

También se ha hablado ya de que la naturaleza - de la preparación puede influenciar de manera significativa la aparición y duración del efecto terapéutico, así como los patrones de absorción del fármaco.

Se deben determinar perfectamente las cualidades físicas y químicas del fármaco, su interacción - con los diluyentes y aditivos deseados, quedando perfectamente entendidos y estudiados cada uno de los - pasos que intervengan en los procesos.

Vehículos. Se debe limitar la gama de sistemas de disolventes a aquellos que provoquen ninguna o só lo moderada irritación en el tejido del depósito; to dos los componentes deben ser de pureza excepcional pues no sólo pueden estos contaminantes físicos o -- químicos causar irritación en los tejidos, sino de-- gradar el fármaco o los constituyentes de la formu la ción como en el caso del ácido ascórbico: pequeñas - trazas de cobre aceleran la velocidad de oxidación - del mismo en solución. Estos contaminantes pueden - provenir tanto del agua, como de los componentes quí micos o de los métodos y recipientes para la manufac

tura del inyectable (Garisoain, 1975).

El disolvente más utilizado es el Agua para inyectables, la cual debe cumplir con todas las especificaciones marcadas por la U.S.P. bajo el título de Agua para Inyectables. Estas pruebas incluyen contenido total de sólidos, conductividad electrolítica, pirógenos, etc.

Otros disolventes muy utilizados son los llamados "no acuosos", los cuales son los que ocupan principalmente la atención del presente estudio; entre los más utilizados están: alcohol etílico, glicerina, propilenglicol, polietilenglicoles (aún con modificaciones), polipropilenglicoles (también los modificados), butilenglicol, dioxolanos, dimetilacetamida, -- etc., los cuales son miscibles con el agua; los inmiscibles incluyen a los aceites de maíz y ajonjolí, miristato de isopropilo, oleato de etilo, benzoato de bencilo, etc., entre los más utilizados.

Aditivos. Se añaden sustancias en muy pequeñas cantidades para estabilizar al producto, tales como: solubilizantes, antioxidantes, acomplexantes, reguladores de pH, contribuyentes a la tonicidad, antibacterianos, antifúngicos, inhibidores de la oxidación, antiespumantes, etc.; estas sustancias no deben ser tóxicas en las cantidades administradas al paciente, así como no interferir con la acción terapéutica del fármaco.

Contenedores. Los contenedores tradicionalmente utilizados son aquellos de vidrio, especificaciones para los cuales están perfectamente descritas en la U.S.P.; actualmente se está incrementando el uso de contenedores de plástico formados por polímeros termoplásticos: polietileno de baja y alta densidad, polipropileno, cloruro de polivinilo rígido y flexible, policarbonato, poliamida, poliestireno, etc.; se usan principalmente por su ligereza, porque son irrompibles, su bajo contenido en aditivos, baja toxicidad y baja reactividad contra los mismos (lo cual se ha estudiado ampliamente en materiales para cirugía). Las pruebas que la U.S.P. ha marcado son, --- principalmente: Toxicidad, por medio de implantación intramuscular de trozos del material en conejos, inyección de una suspensión por vía intravenosa e intraperitoneal (con PEG 400 y aceite de sésamo), inyectando las preparaciones ya indicadas por vía subcutánea, no debiendo haber reacción significativa -- contra un animal de comparación.

Con respecto a la formulación de inyectables y su influencia en la biodisponibilidad del principio activo, se encontraron los siguientes reportes interesantes:

Se determinó la biodisponibilidad de la vitamina E administrada intramuscularmente, comparando los niveles plasmáticos alcanzados con el Tocoferol libre, después de la administración de dispersiones mi

celares de tocoferol y su acetato (Newmark, 1975); - se demostró que el paso limitante en la biodisponibilidad fue la velocidad de hidrólisis del éster acetato para dar el tocoferol libre, que es el fisiológicamente activo, siendo la actividad de la vitamina E en sangre, mucho mayor cuando se administra el alcohol libre.

Se detectaron efectos inhibitorios en presencia de agentes surfactantes, tanto iónicos como no iónicos (Kobayashi, 1975).

Actualmente, se intensifica el estudio del empleo de los liposomas, los cuales prolongan la absorción intramuscular de los fármacos muy solubles en agua, facilitándola (Arakawa, 1975).

Las concentraciones sanguíneas del clorhidrato de Diazepóxido fueron más altas después de la administración oral de una dosis de 50 mg, que después de una dosis intramuscular de 100 mg (Greenblat, 1974); lo mismo sucedió cuando se administra un metabolito por vía intramuscular.

Se siguió la desaparición subcutánea del clorhidrato de Lidocaina como una función del tiempo, utilizando una celda fija de absorción en ratas anestesiadas; el pH de la solución dentro de la celda se desplazó hacia arriba, sugiriendo la precipitación de la base en algunos experimentos (Ballard, 1975).

Se detectan diferentes niveles plasmáticos de -

la difenilhidantoína, después de la administración oral e intramuscular de la misma, siendo más altos en la primera (Cameron, 1975), encontrándose que la constante de absorción es más pequeña para el segundo caso; la comparación de las administraciones intravenosa e intramusculares, demostró que la difenilhidantoína administrada intramuscularmente se absorbió en un plazo de 5 días (Kostenbauder, 1975); se encontró que el fármaco se precipita en músculo, debido al cambio de pH de 11-12 originalmente, al fisiológico de 7.4 aproximadamente, formando depósitos en músculo.

En general, los problemas de formulación asociados con los sistemas dispersos para introducción parenteral, no se comparten con otros sistemas; entre estos factores se encuentran, la esterilidad, jerinabilidad, facilidad de resuspensión y el drenado. La manufactura de las suspensiones parenterales requiere un control riguroso en las siguientes etapas:

- a. Recristalización final del fármaco.
- b. Micronización.
- c. Esterilización del fármaco.
- d. Esterilización del vehículo.
- e. Humectación aséptica del polvo estéril, con una fracción, también estéril, del vehículo.
- f. Dispersión aséptica y molienda de la suspensión a granel.
- g. Llenado en condiciones estériles en los con-

tenedores limpios y esterilizados previamente, con la suspensión final.

#### ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LA FORMULACION DE INYECTABLES.

Aparte de los aspectos físicos de la formulación de productos parenterales, se debe probar "in vivo" que la formulación será aceptable. Es bien conocido que algunas variables de la formulación pueden afectar la respuesta en animales de experimentación, algunas veces en forma alarmante; a continuación, se discuten los aspectos biológicos de algunos parámetros ya mencionados con anterioridad:

Tamaño de partícula. Foglia, en 1955, demostró ampliamente el efecto del tamaño de partícula de algunas sustancias estrogénicas como la p-hidroxipropiofenona (PHP) en suspensión al administrarlas subcutáneamente a ratas hembras; cuando las partículas en suspensión tenían un tamaño promedio de  $10,000 \mu^3$  no se observó estrus, aún manteniendo dosis altas -- por tiempos largos; cuando el mismo polvo se recristalizó para obtener un tamaño aproximado de  $2,000 \mu^3$  o menos, se observó actividad estrogénica.

Diferentes sales del mismo fármaco. Monasch -- (1959) estudió la toxicidad aguda de un cierto número de anestésicos locales administrados tanto subcutánea como intraperitonealmente en ratones, los resultados se muestran en la Tabla No. 3; se encontró que por vía intraperitoneal la toxicidad de las sa--

les era aproximadamente igual a la de la base, sugiriendo ésto una misma vía de absorción; por el contrario, por vía subcutánea se encontró que la base tenía LD<sub>50</sub> mucho mayor que los encontrados para las sales; los autores sugirieron que ésto se debía a baja solubilidad de la base, por lo cual ésta se absorbía más lentamente.

TABLA III. Toxicidad aguda para las sales y bases de algunos anestésicos locales en ratón.

---

ANESTESICO	LD <sub>50</sub> en mg/Kg de peso			
	Inyección i.p.		Inyección s.c.	
	Base	Sal	Base	Sal
Tetracaína	60	60	85	50
Benoxinato	37	30	75	37
Dibucaína	50	35	60	35
Lidocaína	200	160	275	225
Procaína	225	225	1000	500
Pramoxina	300	300	900	750

---

Efecto del Disolvente. Foldes (1962) estudió la influencia del disolvente sobre los efectos mioneurales de la succinilcolina administrada intramuscularmente en humanos. Cuando el fármaco se disolvió en agua, la acción fue más rápida e intensa que cuando el disolvente fue solución salina isotónica; en el grupo cuyo disolvente fue agua, la apnea se desarro-

lló en un tiempo promedio de 155 segundos y duró 881 segundos en 9 de 10 pacientes; en el grupo al que se le administró el fármaco en solución salina fisiológica, la apnea se desarrolló en 253 segundos con una duración de 993 segundos en 3 de 10 sujetos; los autores sugirieron que la causa de esta diferencia fue se un retraso en la velocidad de absorción; sin embargo, el cloruro de succinilcolina forma soluciones hipertónica y, al combinarse con cloruro de sodio, - la solución resultante es aún más hipertónica provocando ésto un flujo neto de líquidos orgánicos hacia el lugar de la inyección, con el consiguiente decremento de la velocidad de absorción. Sin embargo, la explicación más plausible es aquella basada en el efecto salino o sea que, en el agua, el electrolito - que se está difundiendo se mueve bajo la influencia de un gradiente en el potencial químico provocado -- por las especies ionizadas y el campo eléctrico producido por el movimiento de los iones cargados con - signo contrario; el ion cloruro se difundirá más rápido que la succinilcolina, ocurriendo una separa---ción microscópica de cargas o sea, que no hay sime--tría de la atmósfera iónica, al contrario de lo que pasa cuando el fármaco se difunde en agua; por lo -- tanto, parece que la velocidad de difusión de la suc--cinilcolina se retarda en el vehículo salino, resul--tando un decremento en la velocidad de absorción.

Partículas extrañas que contaminan los produce--tos parenterales.

El formulador farmacéutico de productos parenterales debe poder determinar el origen y la naturaleza de las partículas extrañas que pueda encontrar en su producto y eliminar las posibles fuentes de contaminación (Garisoain, 1975). Zolov (1965), sugirió que una de las posibles causas de la formación de abscesos provocados en algunos pacientes, fuese una reacción al cuerpo extraño que representan las partículas metálicas introducidas en el inyectable durante el proceso de emulsificación; en efecto, Caplin (1963) ya había sugerido que los cuerpos extraños tales como peluzas de algodón y las partículas de hule provenientes del tapón pudieran provocar reacciones locales indeseables al introducirlas en el músculo, aunque no aporta evidencia experimental.

Otra fuente de contaminación son los trozos de hule de los tapones de los viales o fragmentos de epidermis que se producen al actuar la aguja como un sacabocados en el momento de perforar la piel o el tapón; McClellan, 1951, al inyectar partículas de hule en el músculo glúteo de cobayos, observó que aquellas emigran rápidamente a partir del sitio de la inyección hacia las regiones de los huecos poplíteos, concluyendo que no es factible que los fragmentos de hule provoquen mucho daño, a menos que fuesen inyectados accidentalmente dentro de un vaso sanguíneo o que pudiesen provocar una infección.

Con respecto a las partículas de piel que se cortan al atravesar ésta con la aguja, Gibson y No-

rris (1958) recobraron fragmentos de piel el 69% de los casos, pudiendo ser introducidos al músculo, aunque no hay reportes de complicaciones por esta causa.

Agentes Carcinogénicos. Roe, en 1966, revisó la evidencia de actividad carcinogénica de varios agentes farmacéuticos, misma que se muestra en la Tabla No. 4, en la cual se dividen estos agentes en -- grupos de bajo, mediano y alto riesgo carcinogénico.

TABLA IV. Clasificación de varios agentes - farmacéuticos como de bajo, mediano y alto riesgo de producir cáncer.

---

ALTO RIESGO

Uretano

Hidrazida del ácido isonicotínico

Arsénico

Fenilbutazona

Creosota y preparaciones con carbón activado

Estrógenos

Materiales tales como esponjas de plástico utilizadas en cirugía

MEDIANO RIESGO

Penicilinas dadas por inyección i.m. o s.c.

Actinomicinas dadas por vía i.m. o s.c.

Preparaciones de Fe: dextranas, sacáridos, complejos de sodio gluconato o glutamatos, por vía s.c. o i.m.

Acido tánico y taninos

Parafina

Cortisona

Vacunas

Griseofulvina

BAJO RIESGO

Sulfonamidas

Cloranfenicol

Continúa...

---

BAJO RIESGO...

Cloropromazina

Reserpina

Tetracloruro de carbono y cloroformo (en aque-  
llas dosis que no causan daño obvio al hígado)

Inyecciones de oro o plata coloidal

Carragenina

Carboximetilcelulosa

etc.

---

Este autor llama la atención en especial al hecho de la alta incidencia de tumores en el tejido -- subcutáneo de ratas y ratones; pudiendo deberse ésto más bien a una causa física por la inducción de neoplasmas, después de la implantación de materiales -- químicamente inertes; estos animales también son muy susceptibles a la inducción de tumores por vía i.m., por lo que Roe aconseja que no debe darse mucho crédito a los resultados positivos obtenidos a partir -- de la inyección de estos animales, a menos que exis-- tan otros reportes basados en otros métodos de expo-- sición.

Dolor producido al inyectar el producto. La in-  
tensidad del dolor producido como resultado de la a-  
plicación de una inyección i.m. o s.c., va desde una  
sensación poco placentera, hasta una reacción severa  
que necesariamente termina con la terapia. Travell -  
(1955) clasificó las causas del dolor inmediato des-  
pues de la inyección en:

a. Irritación local debido, ya sea al antisépti-  
co utilizado sobre la piel o a propiedades de la for-

mulación parenteral, tales como el pH, tonicidad, o acción química en los tejidos.

b. Trauma mecánico debido a la introducción de la aguja en el sitio de inyección o a una distensión súbita de los tejidos como resultado de una descarga demasiado rápida del contenido de la jeringa.

c. Sensibilidad anormal del tejido en el sitio de inyección.

Este autor también establece que el dolor retardado puede deberse a una infección, una irritación a séptica y necrosis, reacciones antigénicas, reacciones a pirógenos y espasmos musculares dolorosos.

El dolor puede clasificarse de acuerdo con su origen en cutáneo, subcutáneo o intramuscular; el dolor cutáneo se origina por el estímulo a las terminaciones nerviosas sensoriales encontradas en la piel pudiéndose eliminar, según Travell, al utilizar una aguja bien afilada cuyo diámetro sea el menor posible de acuerdo con la viscosidad de la solución a inyectar; también se puede evitar al enfriar la piel con una solución enfriadora. El dolor subcutáneo puede ser inducido por la inyección de un material irritante o de una solución hipotónica tal como el agua destilada; en este caso, la adición de un anestésico local reduce, aunque no elimina enteramente el dolor; esta "solución" ha sido ampliamente criticada pues no es correcto el sólo bloquear los nervios sen

soriales, sino identificar la sustancia que provoca tal reacción y modificar la formulación de tal manera que se disminuya el daño causado por la misma.

Reacciones indeseables. Realmente, se han reportado pocas reacciones indeseables en la literatura, como resultado de las técnicas utilizadas al inyectar (?). Ballard, (1968), reporta una lista de casos en los que se han involucrado daños a los nervios (p.e. el sciático), gangrena de las extremidades, fibrosis muscular progresiva (por ejemplo en los cuádriceps), etc. como se ve en la Tabla No. 5.

TABLA V. Sustancias reportadas, cuya administración intra-arterial e intramuscular provocó complicaciones.

---

Acido ascórbico	Barbital y apobarbital
Cloranfenicol y su éster succínico.	Cloropromazina
Epinefrina	Digitoxina
Gama globulina	Eritromicina
Clorhidrato de Meperidina y prometazina	Fierro dextrana
Quinina y sus sales	Penicilina y sus sales
Tiopental sódico	Promazina y sus sales
Sufonamidas	Amobarbital sódico
Tialbarbital	Estreptomina y sales
	Tetraciclina y sus sales
	Vitamina K

---

Lachman (1965) asegura que los daños causados al nervio sciático, entre otros, es completamente independiente del fármaco utilizado, e imputable a la técnica de inyección utilizada; mientras que otro -

tipo de daños pueden atribuirse a las propiedades físicas o químicas de las sustancias inyectadas.

Las Tablas Nos. 6 y 7 enlistan una serie de --- reacciones locales reportadas al inyectar soluciones y suspensiones de diversos fármacos (Ballard, 1968).

Hasta el presente, muchas de las reacciones tisulares locales después de la administración de una forma parenteral, no son bien entendidas, en parte - por la dificultad que deriva del hecho de que los mecanismos mediante los cuales el cuerpo reconoce un - material extraño, es muy complejo.

Davies (1966) cree que la necrosis del tejido - producida por la inyección de tiopental sódico se debe a la acción "tóxica" de la solución y, en parte, por infección.

Aunque las reacciones secundarias reportadas -- son escasas, incluyen en forma general:

- a. Dolor.
- b. Hemorragia.
- c. Atrofia.
- d. Infección secundaria local y difusa.
- e. Cambios en pigmentación.
- f. Reacciones de hipersensibilidad y
- g. Paniculitis.

TABLA VI. Reacciones locales reportadas, debidas a la introducción de diversas soluciones parenterales.

INGREDIENTE ACTIVO	VEHICULO	RUTA DE ADMON. Y REACCION SECUNDARIA REPORTADA	ESPECIE
Ampicilina Na	-----	i.m.; severo dolor en el sitio de inyección.	Humano
p-aminobenzoato de butilo 5%, - procaína 1% y - su HCL 0.25%	PG 78%, PEG - 300 2% en agua	Reacción inflamatoria	Humano
Capreomicina	-----	Abcesos y nódulos en el sitio de inyección.	Humano
Cloranfenicol-succinato Na	Acuoso o salino	Dolor severo en el sitio.	Humano
Clorhidrato de Dihidrotiazida	Benzoato de benzilo 40% y aceite de castor.	Induración local y frecuentes lesiones abiertas en el sitio	Ratón
Fe-dextrana	Acuoso	i.m. Abcesos en el sitio de tipo séptico.	Humano
Fe-sorbitol-citrato	Acuoso	i.m. Dolor o coloración de la piel en el sitio	Humano
Oxitetraciclina	PG 80%, Lidocaina 2%.	i.m.; la inyección múltiple -- causa dolor en la zona	Humano
N-Pirrolidin-metil-tetraciclina	Agua, lidocaina.	i.m.; dolor moderado a severo	Humano

Pentobarbital sódico	Alcohol bencílico 2%, PG 60% - en agua, pH=10.5	Dolor y nódulos en la zona, s. c. i.m., no hay dolor.	Humanos
Tiamina-HCl	Acuoso	i.m. dolor intenso	Humano
Tripsina	Gelatina	i.m. Ablandamiento de la zona inyectada con nódulos	Humano
Tripsina	Sol. salina	i.m. Reacción local	Humano
Vitamina D	Agua y surfac- tante	i.m. Zona hemorrágica y desa- rrollo de calcificación	Rata

TABLA VII. Reacciones locales reportadas después de la introducción de diversas suspensiones parenterales.

Betametasona	Acuoso	i.m. Ardor o dolor agudo en el sitio.	Humano
Pamoato de Cicloguanilo	Benzoato de bencilo 40% y aceite de castor	i.m. Abscesos supurativos en el sitio. Formación de nódulos por vía s.c. como i.m.	Humano Ratón y Mpm
Acetato de Hidrocortizona	NaCl 0.9%, CMC Na 0.1%, MC -- 0.19%, agua	i.t. dolor en el sitio	Humano
Insulina	Acuoso	s.c. Reacciones locales	Humano
Urato mono Na	Dextrosa 5%	s.c. o i.d. reacción local	Humano

---

Urato de Na monohidratado	Glicerina 50% - agua	s.c. reacción local	Humano
Orotato de Na	Glicerina 50 % en agua	s.c. Reacción local	Humano
Fosfato de Tetraciclina	Lidocaina y monoacetina	i.m. Dolor local	Humano
Acetónido de Triamcinolona	Acuoso	i.m. Atrofia de la grasa subcutánea.	Humano
Acetónido de Triamcinolona	Alcohol bencílico 0.95, CMC Na 0.75%, Tween 80 0.04%, NaCl	i.m. Atrofia de la grasa s.c. necrosis en el sitio	Humano
Acetónido de Triamcinolona	Acuoso	i.m. Atrofia de la grasa s.c. y absceso	Humano

---

Nota: Como se ve fácilmente, algunos de los problemas reportados provienen del uso inadecuado de disolventes no acuosos, en cantidades prohibitivas, como en el caso del p-aminobenzoato de butilo 5%, procaína 1% y su HCl 0.25%, el clorhidrato de Dihidrotiazida, la oxitetraclina, pentobarbital sódico, pamoato de cicloguanilo, urato sódico y orotato de sodio.

Hanson (1961) investigó algunos de los efectos tóxicos locales producidos por el Cloranfenicol, el succinato sódico del mismo, la Oxitetraciclina, tetraciclina, así como de sus vehículos, después de la inyección s.c. e i.m. a conejos; Cioc (1965), describe los cambios histológicos en los músculos del conejo y puerco, producidos por la inyección de un cierto número de fármacos.

Cambios en la microcirculación de los tejidos que rodean el sitio del depósito. En forma clásica, lo correcto al describir los cambios que ocurren en el sitio donde se lleva a cabo la reacción inflamatoria, es describir los signos que la caracterizan: a. Tumor: presencia de líquido inflamatorio en la porción extravascular, b. Rubor: Enrojecimiento de la zona afectada, c. Calor: Estímulo central, aumento del metabolismo local, d. Dolor: Estimulación de terminaciones sensitivas en el área inflamada y e. Impotencia funcional: La zona se hincha como consecuencia del edema o del exudado inflamatorio produciendo un espasmo muscular que inhibe el movimiento del miembro afectado.

Para producirse, esta reacción requiere de un elemento lesionante que produce alteraciones tisulares, de cuya magnitud depende el camino y la resolución a que éste de lugar; si la lesión no es importante, se resuelve completamente, pero si es de cuantía mayor, tiende a ocurrir una reparación tisular,

pudiendo provocarse una tendencia del sitio a la inflamación o hacia la cronicidad.

Si se examina cualquier porción de tejido conjuntivo, se encontrarán los vasos sanguíneos revestidos por una cubierta llamada membrana basal, células endoteliales y los espacios intercelulares. Las células constan de un retículo endoplásmico, un núcleo alargado, una membrana con pequeñas muescas e irregularidades en la porción intravascular; entre las células existe un cemento que las une mismo que presenta, con la frecuencia que ya se ha descrito, soluciones de continuidad por donde se efectúa el paso del 70% del agua que contiene la sangre hacia el espacio extracelular y viceversa, por minuto; la simple construcción de la membrana no explica por sí misma ese paso tan importante de agua, pero microscópicamente se ha encontrado que hay sitios donde las membranas celulares se juntan, abriéndose poros o fenestras por donde también se efectúa el intercambio acuoso.

El transporte de partículas de peso molecular aproximado de 40,000, se explica por la formación de invaginaciones de esta membrana, las cuales se cierran formando vacuolas que engloban a las partículas y las transportan por el interior de las células, proceso conocido como pinocitosis.

Al inyectar un agente irritante, éste va a destruir algunas células endoteliales por donde escapan los elementos formes, los cuales se destruyen en el -

espacio extracelular liberando sus enzimas lisosómi-  
cas y activando el sistema de las prostaglandinas,  
que actúan como el agente pirésico, especialmente -  
la E<sup>1</sup> la cual induce también la aparición del dolor  
y actúa sobre el lecho vascular para permitir una -  
ampliación de los poros, a través de los cuales se  
va a efectuar una salida adicional de elementos for-  
mes y agua; aquí interviene la capacidad osmótica -  
de los materiales intraplasmáticos que, como un me-  
canismo de retención va a evitar parcialmente la sa-  
lida de líquido; este sistema actúa también sobre -  
los vasos linfáticos que empiezan a drenar los lí-  
quidos que están escapando, iniciándose el proceso  
de resolución o reparación.

Simultáneamente se están afectando las células  
cebadas, las cuales contienen múltiples organelos -  
intracelulares repletos de heparina e histamina; la  
adenilciclase activa el sistema ATP lo que provoca  
que el sistema microfibrilar (entidades filamento-  
sas como la miosina de las células estriadas) se --  
contraiga y "exprima" los gránulos que contienen a  
la heparina, dejándola en libertad junto con la his-  
tamina; estos dos elementos actúan sobre la micro-  
circulación provocando que se inicie primero el pro-  
ceso de constricción arteriolar muy rápido, que se  
sigue por la relajación de los esfínteres precapila-  
res, lo que provoca un aumento en el flujo sanguí-  
neo, apareciendo el rubor; últimamente se ha podido  
comprobar que en el exudado inflamatorio existe una

proporción muy alta de histidina que es el precursor de la histamina; ésto explica el por qué aún administrando antihistamínicos, aproximadamente en 30 minutos la histamina vuelve a actuar aún en presencia de los mismos, ejerciendo un efecto directo sobre el núcleo de las células endoteliales, el cual se contrae volviéndose esférico lo que agranda aún más los espacios intercelulares; ésto aumenta la pérdida de agua del interior del vaso, lo que hace que aumente el flujo al espacio extravascular en forma importante; los eritrocitos y las plaquetas comienzan a formar agregados en forma de pilas de monedas, los cuales viajan - en el centro del vaso, mientras que los elementos más ligeros que son los leucocitos viajan en la periferia en un flujo laminar invertido, pegándose a la pared - del vaso sanguíneo, observándose el fenómeno de diapedesis y pavimentación de la pared interior del vaso, predominando los polimorfonucleares; en este paso todavía es posible contener el fenómeno inflamatorio -- pues la acumulación de proteínas eleva la presión oncótica permitiendo la retención del agua.

Las plaquetas al agruparse se convierten en suministradores de serotonina, misma que permite que persista la salida del líquido al exterior; esta agregación aumenta la tendencia a la formación de trombos, lo cual hace que se active la plasmina y el sistema - de las quininas, que incluye la bradiquinina, que es la responsable de que se perpetúe el dolor, para el - cual no existen enzimas capaces de destruirla por lo

que su acción es duradera. Cuando la destrucción es muy grande (necrosis), se activa otro sistema de mediadores conocido como sistema del complemento, el cual favorece que los leucocitos salgan al exterior obedeciendo el estímulo quimiotáctico; a continuación, éstos comienzan a fagocitar todos los detritus celulares. Si la destrucción de los tejidos es muy grande, aparecen fracciones de los ácidos nucléicos, parcialmente hidrolizados, que son capaces de estimular la propagación del fenómeno.

Si es muy grande la porción afectada, entran en auxilio de los polimorfonucleares, los macrófagos que se activan en presencia de la serotonina, viéndose que en el tejido conjuntivo los fibroplastos maduran convirtiéndose en fibrocitos, los cuales empiezan a producir elementos fibrilares; esto trae como consecuencia la aparición de una barrera fibrosa que aísla el sitio del fenómeno; ahora la reparación consiste en sustituir el tejido destruido por tejido fibroso o cicatrices.

En el caso de que el elemento lesionante sea del tipo que estimule los mecanismos inmunológicos o produzca un foco séptico, puede aparecer una inflamación de tipo crónico que, si se prolonga, da lugar a la aparición de los linfocitos como una respuesta inmune provocando la inflamación crónica no específica. Es de hacer notar que en los sitios donde hay fibrosis no hay circulación sanguínea.

El proceso inflamatorio también juega un papel - en el transporte de partículas como lo demostró Gómez-Luz (1964) al administrar subcutáneamente al hombre cristales de oxitetraciclina insoluble, los cuales se encontraron en la circulación periférica incluidos en los elementos formes y también se encontraron libres en los huesos en un período de seis a catorce días -- después de la inyección; en pacientes con uretritis - no específica los cristales se encontraron en las des cargas uretrales; el autor sugiere que los leucocitos polimorfonucleares y los monocitos fagocitan los mi- crocristales, transportándolos a la circulación general y, finalmente, al sitio de infección.

A partir de la descripción del fenómeno inflamatorio, se deduce la importancia de eleminar en lo posible el que la formulación provoque la aparición del mismo, pues es razonable suponer que esto pueda aca- rrear varias consecuencias:

a. Disminución de las constantes de velocidad de absorción, en parte por el flujo contrario de los líquidos orgánicos los cuales diluyen el fármaco y complican el proceso de difusión del mismo.

b. Formación de un depósito donde se pueda encon trar al fármaco precipitado y cuya liberación pueda - proceder a muy largo tiempo o pueda provocarse la for mación de un absceso aséptico que se resuelva poste--- riormente al exterior, dejando una cavidad en el tejido lo cual, en contra de lo que pudiera suponerse, es

no poco frecuente.

c. Las zonas de fibrosis que se provocan en los enfermos que han tenido necesidad de recibir una terapia muy prolongada por vía parenteral, no tienen circulación sanguínea y ésto provoca que las inyecciones posteriores formen "cojinetes" o depósitos no removibles del fármaco, con menoscabo del efecto terapéutico deseado; ésto puede hacer caer al médico en conclusiones equivocadas acerca de la pérdida del efecto terapéutico del fármaco o aparición de resistencia o tolerancia al mismo por parte del paciente.

#### FENOMENO INTERFACIAL.

Las membranas biológicas están constituidas por lípidos y proteínas que, asociadas en monocapas, separan el contenido de la célula de su medio ambiente, - permitiendo el paso de moléculas. Cuando está presente un componente externo que modifique el microambiente ordenado de estas paredes, se provoca una distorsión en el mismo que puede conducir a la lisis celular y producir fenómenos inflamatorios perceptibles - macroscópicamente; por lo general, estos componentes adquieren un estado energético preferente presentando propiedades termodinámicas en exceso en comparación con el seno de la solución. Estas propiedades en exceso son campo propio de la fisicoquímica de superficies y, en especial, de las monocapas solubles que abarca, a su vez, el estudio del comportamiento de moléculas de tipo anfifílico.

Los alcoholes estudiados en el presente trabajo pertenecen a la familia de los anfifílicos y la relación que observan sus soluciones acuosas con la irritación provocada por vía intradérmica, obliga a estudiarlos termodinámicamente con respecto al efecto superficial, inicialmente creando un modelo de membrana celular por medio de las propiedades de superficie de estas soluciones en contacto con su vapor y estudiando el comportamiento de las moléculas de soluto en ésta.

Cuando se ponen en contacto dos líquidos no miscibles entre sí, las moléculas que se encuentran en la interfase experimentan una fuerza hacia el interior de cada uno de los líquidos, lo cual contrae la superficie y disminuye el área superficial ocupada por las moléculas de la interfase hasta lograr un mínimo; para contrarrestar esta fuerza debe aplicarse otra en sentido contrario, la cual se conoce como tensión interfásial y tiene como unidades dina/cm. Cuando coexisten un líquido y un gas, las fuerzas de atracción en la interfase son muy pequeñas y las moléculas que se encuentran en la superficie del líquido desarrollan sólo fuerzas de atracción con otras moléculas de la misma especie creando un espacio anisotrópico; la fuerza que contrarresta a la anterior se denomina tensión superficial la cual es, invariablemente, mayor que la interfásial siendo sus unidades dina/cm.

Termodinámica de superficies. El cambio de energía liber para una sola fase de n componentes es:

$$dG = -sdT + \gamma dA + v dP + \sum_{i=1}^n \mu_i dn_i \quad (47)$$

donde  $G$  es la energía libre de Gibbs,  $S$  la entropía -- del sistema,  $T$  la temperatura absoluta del mismo  $\mu_i$  el potencial químico de cada uno de los componentes de -- los cuales se encuentran presentes  $n_i$  moles.

En la interfase la contribución del volumen se ig nora y un nuevo término energético  $\gamma dA$  se introduce pa ra tomar en cuenta el trabajo involucrado en alterar - el área de superficie  $A$ ; la tensión superficial,  $\gamma$ , es el trabajo realizado a temperatura, presión y composi- ción constantes por unidad de área:

$$\gamma = \left( \frac{\delta G}{\delta A} \right)_{T, P, n_i} \quad (48)$$

El nuevo trabajo desarrollado sobre la fase superficial es igual al incremento de la energía libre  $dG^S$  y, como no se involucra trabajo de expansión  $PdV$ , uno puede es cribir:

$$dG^S = - S^S dT + \gamma dA + \sum_{i=1}^n \mu_i^S dn_i^S \quad (49)$$

En el equilibrio, la variación de energía libre del sis- tema es cero bajo condiciones de temperatura, presión y área superficial constantes; ya que no hay ganancia o pérdida de materia en el sistema como un todo. El po tencial químico de un componente  $i$  es el mismo en las dos fases inmiscibles; por ejemplo, en el caso del sis- tema formado por una fase acuosa,  $\alpha$ , y una oleosa,  $\beta$ , separados por una fase superficial  $s$ :

$$\mu_i^\alpha = \mu_i^\beta = \mu_i^s \quad (50)$$

Por el teorema de Euler, al integrar la ecuación (47) a temperatura y presión constantes, se obtiene la energía libre de superficie:

$$G^S = \gamma A + \sum_{i=1}^n n_i^S \mu_i^S \quad (51)$$

ya que la energía libre depende sólo del estado del sistema,  $dG^S$  es una diferencial exacta y puede obtenerse diferenciando la ecuación (51) bajo la condición de composición variable:

$$dG^S = \gamma dA + A d\gamma + \sum_{i=1}^n n_i^S d\mu_i^S + \sum_{i=1}^n \mu_i^S dn_i^S \quad (52)$$

Comparando este resultado con el obtenido en la ecuación (47), resulta que:

$$A d\gamma + S^S dT + \sum_{i=1}^n n_i^S d\mu_i^S = 0 \quad (53)$$

y que a temperatura constante:

$$A d\gamma + \sum_{i=1}^n n_i^S d\mu_i^S = 0 \quad (53)$$

Cuando la ecuación (54) se divide por el área superficial  $A$  y se denomina a  $n_1^S/A$  y  $n_2^S/A$  como  $\Gamma_1$  y  $\Gamma_2$ , respectivamente, se obtiene:

$$d\gamma + \sum_{i=1}^n \Gamma_i d\mu_i^S = 0 \quad (54)$$

donde  $\Gamma_i$  representa los números de moles de los componentes por unidad de área en la superficie, siendo los potenciales químicos de los componentes en la superficie iguales a aquellos que existen en los senos de las fases, en el sistema en equilibrio a temperatura, pre-

si3n y 1rea de superficie constantes.

Considerando ahora el caso de una soluci3n de una sola fase de un componente oleoso (2) en agua (componente 1), es posible quitar los super3ndices de los potenciales qu3micos y, bajo estas circunstancias, escribir:

$$d\gamma + \sum_{i=1}^2 \Gamma_i d\mu_i = 0 \quad (55)$$

En estos casos, es posible hacer una selecci3n arbitraria en la superficie e igualar  $\Gamma_1$  a cero, por ejemplo, cuando se arregla la frontera de tal manera -- que ninguna mol3cula del disolvente est3 presente en la superficie, entonces la ecuaci3n (55) se transforma en:

$$d\gamma + \Gamma_2 d\mu_2 = 0 \quad (56)$$

despejando la concentraci3n en exceso en la superficie:

$$\Gamma_2 = - \left( \frac{\delta\gamma}{\delta\mu_2} \right)_T \quad (57)$$

El potencial qu3mico puede expresarse en t3rminos de la actividad ( $a_2$ ), por medio de la ecuaci3n:

$$\mu_2 = \mu^0 + RT \ln a_2 \quad (58)$$

la cual, diferenciando a temperatura constante da:

$$\delta\mu_2 = RT \delta \ln a_2 \quad (59)$$

La sustituci3n de este valor en la ecuaci3n (57) da:

$$\Gamma_2 = - \frac{1}{RT} \left( \frac{\delta\gamma}{\delta \ln a_2} \right)_T \quad (60)$$

como  $d \ln a_2 = \frac{da_2}{a_2}$ , sustituyendo este valor en la ecuación anterior se obtiene la ecuación de adsorción de Gibbs:

$$\Gamma_2 = - \frac{a_2}{RT} \left( \frac{\delta\gamma}{\delta a_2} \right)_T \quad (61)$$

La ecuación (55) describe el teorema de adsorción de Gibbs (a temperatura constante), donde  $\Gamma$  representa la concentración del componente  $i$  en la interfase en moles/cm<sup>2</sup> o sea,  $\Gamma_i = n_i/\Lambda$ . Las concentraciones superficiales descritas por  $\Gamma_i$  son las concentraciones superficiales totales; a menudo se escribe esta ecuación -- con  $\Gamma_i$  definida como la concentración superficial en exceso, por Gibbs por ejemplo. La relación entre las dos se puede demostrar fácilmente: supóngase un sistema en el que la actividad superficial del soluto es cero; entonces  $\Gamma_i$  realmente no diferiría de la concentración en el seno de la solución del componente  $i$ . Si  $\Gamma_i^b$  representa la concentración superficial:

$$-\delta\gamma = \sum_i \Gamma_i^b \gamma \mu_i \quad (55 a)$$

sustrayendo esta ecuación de la (55), queda:

$$-\delta\gamma = \sum_i (\Gamma_i - \Gamma_i^b) \delta\mu_i \quad (55 b)$$

donde el término  $(\Gamma_i - \Gamma_i^b)$  representa la concentración superficial en exceso; las ecuaciones 55 y 55a tienen la misma forma con diferente significado en los coeficientes de los términos.

A continuación, se utilizarán los superíndices 1, 2 y 3 para designar aceite, soluto y agua, respectiva-



mente; y O y A para designar las fases oleosa y acuosa. Al aplicar la ecuación 55, se debe pensar en dos superficies geométricas planas que separan la fase interfacial del seno de las soluciones oleosas y acuosas. Existen varias convenciones en cuanto al colocar físicamente estas superficies porque la ecuación (55) es verdadera sin importar donde se dibujen estas superficies imaginarias, aunque se afecten los valores de  $\Gamma_i$ . Una selección natural sería elegir los límites de tal manera que encerrasen el número total de las moléculas del soluto y disolvente en la película, la cual, a bajas concentraciones, es muy cercana a una monocapa. Esta convención se denomina u, propuesta por Hutchinson; la ecuación 55 para tres componentes se escribe:

$$-\delta\gamma = \Gamma_1 \delta\mu_1 + \Gamma_2 \delta\mu_2 + \Gamma_3 \delta\mu_3 \quad (a)$$

La ecuación de Gibbs-Duhem aplicada a las fases oleosa (O) y acuosa (A), aporta dos relaciones más las cuales, si se supusiese que las fases oleosa y acuosa tuviesen una solubilidad mutua despreciable, serían:

$$O^{N_1} \delta\mu_1 + O^{N_2} \delta\mu_2 = 0 \quad (b)$$

$$A^{N_2} \delta\mu_2 + A^{N_3} \delta\mu_3 = 0 \quad (c)$$

de donde se desprenden las siguientes ecuaciones:

$$\delta\mu_1 = - \left( \frac{O^{N_2}}{O^{N_1}} \right) \delta\mu_2 \quad (d)$$

$$\delta\mu_3 = - \left( \frac{A^{N_2}}{A^{N_3}} \right) \delta\mu_2 \quad (e)$$



sustituyendo la ecuación (e) en la (d) da:

$$-\delta\gamma = \left[ \Gamma_2 - \begin{pmatrix} O^N_2 \\ O^N_1 \end{pmatrix} \Gamma_1 - \begin{pmatrix} A^N_2 \\ A^N_3 \end{pmatrix} \Gamma_3 \right] \delta\mu_2 \quad (f)$$

donde el coeficiente total del término en  $\delta\mu_2$  tiene -- las unidades de moles del componente 2 por  $\text{cm}^2$ ; es, -- aún más, alguna clase de concentración del soluto en la superficie, que conviene designar por un símbolo separado,  $\Gamma_2^G$  (la convención de Gibbs), o:

$$\Gamma_2^G = \Gamma_2 - \begin{pmatrix} O^N_2 \\ O^N_1 \end{pmatrix} \Gamma_1 - \begin{pmatrix} A^N_2 \\ A^N_3 \end{pmatrix} \Gamma_3 \quad (g)$$

Aunque las variaciones en las convenciones para fijar las fronteras entre el seno y la superficie de las fases causan variación en los valores separados de  $\Gamma_1$ ,  $\Gamma_2$  y  $\Gamma_3$ , esto no debe causar variación alguna en  $\Gamma_2^G$ . Aún más, la expresión para  $\Gamma_2^G$  dada en la ecuación (g) es invariante independientemente de cuál convención se elija y esta cantidad es, esencialmente, la misma definida por Gibbs, denotada por el con el símbolo  $\Gamma_2$  y, usualmente, llamada "concentración superficial en exceso". Cuando dos fases líquidas contribuyen con el mismo soluto a la interfase, la concentración en exceso de Gibbs es la suma de las dos concentraciones en exceso para cada fase inmiscible.

Con respecto a la ecuación (61), si la solución es diluída,  $a_2$  se puede reemplazar por  $C_2^\infty$  sin introducir un error significativo quedando, según lo expresa Gibbs en sus trabajos originales:

$$\Gamma_2 = - \frac{C_2^\infty}{RT} \left( \frac{\delta\gamma}{\delta C_2^\infty} \right)_T \quad (62)$$

Al examinar la ecuación (62), se advierte que la disminución en la tensión superficial por unidad de cambio en la concentración del anfifílico da lugar a un valor positivo de  $\Gamma$ , lo cual significa que el aditivo se concentra positivamente en la interfase líquido-aire. La concentración en exceso en la superficie,  $\Gamma$ , permite el cálculo del área ocupada por cada molécula en la interfase, la cual dependerá de la cantidad de grupos hidrofílicos e hidrofóbicos que compongan la misma, como se muestra en la Fig. No. 7, pues los primeros quedarán orientados hacia la fase acuosa y los segundos hacia el aire.

Si el soluto emigra hacia la interfase de tal manera que su concentración en la misma excede a la existente en el seno del líquido,  $C$ , la energía libre disminuye y la tensión superficial del sistema se reduce. Este fenómeno (cuando las moléculas del soluto se reparten favoreciendo a la interfase), se denomina adsorción positiva, ya que ciertos materiales como los electrolitos inorgánicos se reparten hacia el seno de la solución conduciendo a una adsorción negativa y a un incremento correspondiente en la energía libre superficial y la tensión superficial; otros solutos, como la sacarosa, no provocan cambios en este parámetro.

Las moléculas que se encuentran en la interfase se denominan anfifílicas, lo cual sugiere que la molécula tiene una cierta afinidad por los disolventes polares y no polares, dependiendo ésto del número y naturaleza de los grupos presentes en la molécula; el anfifílico puede ser predominantemente hidrofílico, lipofílico o razonablemente bien balanceado entre estos dos extremos. Por ejemplo, los n-alcoholes son anfifílicos que cambian de un carácter predominantemente hidrofílico al lipofílico al aumentar el número de átomos en la cadena hidrocarbonada; así el alcohol etílico es miscible con el agua en todas proporciones en comparación a la solubilidad limitada del alcohol amílico, mientras que el alcohol cetílico es insoluble en agua y lipofílico; en una dispersión acuosa de esta sustancia el grupo polar se orienta hacia la fase polar (agua), mientras que la porción no polar es rechazada ha

cia la fase no polar (oleosa); como resultado, el anfifílico se adsorbe en la interfase y, por su orientación, forma un puente entre las fases polar y no polar, haciendo menos abrupta la transición entre las mismas.

La película o capa monomolecular que forman las moléculas adsorbidas en la superficie ha sido estudiada por Lmaguir y Harkins y medida por Devoix, para diferentes agentes. Para ello, siguieron el procedimiento de depositar talco sobre la superficie del agua contenida en un recipiente y dejar caer, gota a gota, una cantidad determinada de una solución de aceite en benceno; al evaporarse éste, queda una película monomolecular de aceite cuya superficie se mide fácilmente, -- pues corresponde a las partes libres de talco. Conociendo el volumen,  $V$ , utilizado y  $S$ , la superficie, es posible calcular el espesor del film, el cual es igual a la longitud de las moléculas que se encuentran en posición vertical (según el dibujo de la Fig. No. 7) en la superficie cuando se empaquetan en un arreglo cerrado, condicionado a las fuerzas de repulsión y atracción -- que prevalezcan entre las moléculas de la misma especie. Además, si se conocen el peso molecular,  $M$ , y la densidad del aceite,  $d$ , es fácil el cálculo del área ocupada por cada molécula transversalmente:

$$\frac{\text{Area}}{\text{Molécula}} = \frac{MS}{VdN} \quad (68)$$

donde  $N$  es el número de Avogadro.

Método del Balance de Película. La película que

forma el sustrato sobre la superficie clara del líquido parcial o totalmente inmiscible con el primero, se comprime contra un flotador horizontal por una barrera movable; la fuerza ejercida sobre el flotador se mide por un alambre de torsión similar al empleado en el tensiómetro del anillo de Du Nouy; la fuerza de compresión por unidad de área sobre el flotador se conoce como la presión superficial  $\pi$ , siendo ésta la diferencia entre la tensión superficial,  $\gamma_0$ , del líquido puro y la de la sustancia que forma la película,  $\gamma$ :

$$\pi = (\gamma_0 - \gamma) \quad (69)$$

La ecuación de estado para una monocapa es:

$$\pi A = kT \quad (70)$$

donde A es el área que ocupa una mol del anfifílico o agente activo de superficie, sobre la superficie, cuando la concentración del mismo en la interfase es pequeña, no importando entonces las interacciones soluto-soluto. Bajo estas condiciones  $\pi$  decrece de manera proporcional a la concentración del soluto:

$$\gamma = - bC_2^\infty + \gamma_0 \quad (71)$$

donde b es la pendiente de la recta; las unidades de la presión superficial son dinas/cm, al igual que las de la tensión superficial.

$$\pi = - bC_2^\infty \quad (72)$$

tomando esta última ecuación en consideración, la ecuación de adsorción de Gibbs puede expresarse:

$$-\left(\frac{d\gamma}{dC_2^\infty}\right) = -b = \frac{\Gamma RT}{C_2^\infty} \quad (73)$$

ya que  $(d\gamma/dC_2)$  es la pendiente de la recta, al sustituir (72) en la (73) y cancelar

$$\pi = \Gamma RT \quad (74)$$

La concentración en exceso tiene las dimensiones de moles/cm<sup>2</sup> y puede ser representada por  $1/A$ , así:

$$\pi = \frac{kT}{A} \quad (75)$$

$$\text{o} \quad \pi A = kT \quad (76)$$

que es la ecuación (70).

En el estudio de las interfa es líquidas, son --- tres los parámetros más importantes que están íntima-- mente relacionados entre sí:

- a. Tensión Superficial,  $\gamma$ .
- b. Concentración en exceso en la superficie,  $\Gamma$ , que es la cantidad del compuesto anfifílico que existe por unidad de área de superficie, en exceso con respecto a la que existe en el seno del líquido.
- y c. La concentración del anfifílico en el seno de la solución,  $C_2^\infty$ .

Por el método del balance de película es relativamente fácil medir la tensión superficial y la concentración en la superficie, pues se trabaja con monocapas solubles pudiéndose, a partir de estos datos, calcularse el exceso en la superficie; con monocapas de -

materiales insolubles,  $C_2^\infty$  se toma como cero y la tensión superficial y el exceso en la superficie se obtienen directamente.

Los datos obtenidos a partir de tales estudios -- son de gran interés biológico y farmacéutico, pues la eficiencia del humectante, el proceso de detergencia y el que un agente sea más agresivo al músculo que otro, depende de la concentración del material adsorbido en la superficie. Los estudios de adsorción interfásial también proveen de información sobre las dimensiones de las moléculas, ya que es posible calcular el área ocupada por las mismas.

Las interacciones entre varios agentes químicos y las membranas biológicas han sido objeto de estudios -- extensos desde muchos puntos de vista: por ejemplo, -- los estudios sobre receptores y acarreadores involucran la interacción del agente químico en solución acuosa con el componente presente en la membrana. Por lo tanto, no es sorprendente que diferentes tipos de interacciones tengan propiedades similares, fisicoquímicamente hablando; la interacción de una sustancia -- con la membrana puede provocar dos tipos diferentes de cambios en la energía libre: 1) Un cambio debido a la formación de enlaces entre el fármaco y la macromolécula (covalente, iónico, dipolo-dipolo, etc.) y 2) Un cambio debido a las interacciones deformadas entre los grupos reactivos restantes en la superficie de la membrana o de la macromolécula.

Blank (1972) estudió el problema de las interac--

ciones fármaco-receptor con aquellos que provocan cambios en la permeabilidad de las membranas; puesto que estas interacciones no llegan a un equilibrio verdadero, se sugirió que la velocidad de la reacción puede gobernarse por las concentraciones en la interfase de las moléculas del fármaco; asumiendo ésto, es posible interpretar las interacciones cooperativas y la actividad intrínseca en términos de las propiedades superficiales. En aquellos sistemas en equilibrio verdadero donde hay cambios adicionales en la energía libre de superficie en estados intermedios de la reacción, también es posible considerar ésta en términos de concentraciones en la superficie. Este tipo de reacciones siempre tiende a provocar un decremento en la energía libre de superficie y, por lo tanto, un desplazamiento de la afinidad en la dirección esperada en las reacciones cooperativas.

Sin embargo, la parte no cargada del fármaco también afecta la energía libre del sistema; por ejemplo, si la porción no polar de la sustancia cargada interfiere con la estructura de la membrana, ésto pudiese determinar un incremento en la energía libre de la superficie y un barrimiento de la afinidad en dirección opuesta.

Si se considera una serie homóloga que tenga el mismo grupo polar pero en la cual se incrementa el largo de la cadena hidrocarbonada, podemos esperar el observar la misma interacción electrostática, pero una interferencia creciente con la estructura de la membra

na; en términos de afinidad, uno debe observar un corrimiento grande de la curva sigmoide para las cadenas cortas y, después, un corrimiento en dirección contraria para cuando se incrementa el largo de la cadena. - La interferencia puede ser tan grande que se inhiba totalmente la interacción; este tipo de comportamiento - se observa en la interacción de un gran número de fármacos con los receptores y, probablemente, sea la base de las variaciones en la actividad intrínseca en las series homólogas.

Si se producen cambios en el empaquetamiento de las moléculas de la membrana, la energía libre decrece; -- por ejemplo, bajo ciertas condiciones, el colesterol - puede tener un efecto de condensación sobre las capas monomoleculares de los fosfolípidos y, como se ha comprobado la influencia de esta sustancia en la división celular, Sebba (1972) propone la teoría de que la presencia incontrolada del colesterol puede provocar metástasis múltiple de las células pudiendo ésto conducir al cáncer.

Es interesante el hecho de que para explicar las observaciones efectuadas en series homólogas, sea necesario asumir la penetración de las cadenas en la otra fase, un fenómeno bien conocido en la química de superficies.

Otro factor muy importante y que debe ser sujeto a consideración es el Paracoro, el cual es una propiedad aditiva y constitutiva de las moléculas que relaciona su volumen molar y la tensión superficial:

$$P = \frac{M \gamma^{1/4}}{D-d} \quad (77)$$

donde M es el peso molecular de la sustancia,  $\gamma$  es la tensión superficial del líquido medida contra el aire o contra su vapor y D es la densidad del líquido, d la del vapor, la cual es muy pequeña y se puede despreciar para fines prácticos.

En el caso de una solución:

$$P = \frac{M_M \gamma^{1/4}}{\rho} \quad (78)$$

donde  $M_M$  es el peso molecular promedio de la mezcla,

$$M_M = \sum_{i=1}^n X_i M_i \quad (79)$$

donde  $X_i$  se refiere a la fracción molar del componente en consideración; volviendo a la ecuación (78), la tensión superficial es la propia de la disolución y la densidad, la de la mezcla a la temperatura de trabajo.

El paracoro teórico se calcula a partir de los paracoros de cada una de las sustancias puras:

$$P_M = \sum_{i=1}^n X_i P_i \quad (80)$$

Para sustancias sólidas, el paracoro puede calcularse a partir de las contribuciones de cada uno de los átomos y tipo de enlaces que constituyen la molécula (Perry, 1973 y Quayle, 1953).

Este parámetro es muy interesante, puesto que se ha relacionado con la habilidad de las moléculas para atravesar las regiones hidrófobas de las membranas celulares y se ha demostrado correlación directa del mis

mo con la actividad farmacológica de algunos fármacos:

Por ejemplo, con respecto a los esteroides (Ahmad 1973 y 1975), trabajando con un grupo grande de los -- mismos, los valores de Paracoro (determinados con las tablas de Quayle) muestran correlación directa con la habilidad de los fármacos para estabilizar la membrana lisosómica "in vitro", lo cual es una medida de su potencia como antiinflamatorio; también muestra relación inversa con respecto a la liberación "in vivo" de la  $\beta$ -glucuronidasa; existe correlación directa con la absorción percutánea de los esteroides, con el coeficiente de reparto agua-estrato córneo y agua-amilcaproato, aunque no con agua-hexadecano. Estas correlaciones -- son comparables a las encontradas con el parámetro de Hansch, como lo discute el mismo autor.

En el caso de las sulfonamidas, Seydel (1971) reporta una buena correlación paracoro-actividad farmacológica, comparable a la encontrada con la ecuación de Hansch.

### III. MATERIAL Y METODOS.

#### PREPARACION DE LAS SOLUCIONES ACUOSAS DE DIFERENTES ALCOHOLES.

##### Material

1. Balanza granataria marca Ohaus, capacidad 1 Kg.
2. Matraces volumétricos de 100 ml.
3. Jeringas de plástico de 50 ml, Millipore, Cat. No. IPIL XXII 050 05.
4. Soportes de plástico para membranas, Swinnex, de 25 mm, Cat. SX 00 025 00.
5. Empaques de 25 mm Cat. Millipore SX00 025 01.
6. Membranas de Celulosa GS de 0.22  $\mu$ , Cat. Millipore GSWP 025 00.
7. Membranas de Celulosa SM de 5  $\mu$ , Cat. Millipore SMWP 025 00.
8. Prefiltros de 25 mm. Cat. Mill. AP 20 022 22.
9. Viales de vidrio de 13 mm de diámetro, silicónizados.
10. Tapones de hule para viales de 13 mm, silicónizados.
11. Gárgolas de aluminio de 13 mm de diámetro.

##### Productos químicos

1. Alcoholes: Metanol, etanol, etilenglicol, propanol, isopropanol, propilenglicol, glicerina, butanol, isobutanol y terbutanol, en los grados indicados en la tabla No. 10.
2. Agua recientemente destilada con permanganato

TABLA X. Soluciones acuosas de diferentes alcoholes, cuyo número de hidroxilo aumenta, progresivamente, las cuales se utilizaron para determinar el grado de irritación provocado por vía intradérmica y las propiedades de superficie (% w/v).

\* Zona de inmiscibilidad.

DISOLVENTE	PM	Gr.Esp.	No. de OH	NÚMERO DE HIDROXILO DE LA SOLUCION								GRADO
				10	50	100	250	400	500	650	750	
METANOL	32	0.7960	1,748	0.570	2.850	5.704	14.26	22.80	28.50	37.00	42.80	Analítico
ETANOL	46	0.7920	1,190	0.820	4.100	8.200	20.50	32.80	41.00	53.30	61.50	Analítico
ETILENGLI- COL	62	1.1130	1,806	0.554	2.770	5.540	13.83	22.14	27.68	35.98	41.52	Analítico
PROPANOL	60	0.8040	933	1.100	5.400	10.70	26.70	42.70	53.50	69.50	80.20	Analítico
ISOPROPA- NOL	60	0.6975	933	1.100	5.400	10.70	26.70	42.70	53.50	69.50		Analítico
PROPILEN- GLICOL	76	1.035	1,473	0.679	3.390	6.790	16.96	27.14	33.93	44.11	50.89	U.S.P.
GLICERINA	92	1.248	1.826	0.548	2.740	5.480	13.69	21.90	27.38	35.60	41.07	U.S.P. y Analítico
BUTANOL	74	0.807	756	1.320	6.600	-----*	-----	-----	-----	80.70		Analítico
ISOBUTANOL	74	0.8000	756	1.320	6.600	-----	-----	-----	-----	80.00 <sup>613</sup>		Analítico
TERBUTA- NOL	74	0.7780	756	1.320	6.600	13.20	33.00	52.80	66.00	77.80 <sup>607</sup>		Analítico

de potasio, cuya conductividad no exceda de --  
 $3.0 \times 10^{-6}$  mhos/cm, medido en un punte de con-  
ductividad electrolítica marca Leeds & North--  
rup 4959, constante de la celda  $0.9737 \text{ cm}^{-1}$ .

### Método

El soluto se pesó en un matraz volumétrico de 100 ml, previamente tarado, utilizando una balanza granataria marca Ohaus; se adicionó agua de conductividad hasta aproximadamente 2.0 cm antes de la marca, se agitó y se dejó reposar el matraz durante 24 horas (con el objeto de eliminar burbujas y espuma), se agregó agua hasta la marca y se homogeneizó la solución. El por--centaje peso/volumen (w/v) final de las soluciones a--cuosas de los alcoholes con varios número de hidroxilo se muestra en la Tabla No. 10.

Aquellas soluciones que no atacaban a las membranas de celulosa, se filtraron por las mismas hacia los viales, llenándolos por duplicado con, aproximadamente, 6.0 ml, bajo campana de flujo laminar. Los viales se cubrieron con tapones de hule y se engargolaron. Sólo se esterilizaron las soluciones de etilenglicol, --propilenglicol y glicerina a  $121^{\circ}\text{C}$  y 20 libras de presión durante 15 minutos, en autoclave.

### PRUEBAS DE IRRITACION INTRADERMICA.

#### Animal utilizado.

Conejos criollos de ambos sexos, con peso supe---rior a 1.500 Kg.

Materiai

1. Tijeras de acero inoxidable de 20 cm de largo.
2. Marcador de aceite color negro.
3. Jeringas desechables de 1.0, 3.0, 5.0 y 10.0 - c.c.
4. Gasas no estériles.
5. Algodón.
6. Guantes de plástico y cubrebocas.
7. Tabla de fijación para animales.
8. Cinta de algodón de 1.5 cm de ancho.

Productos Químicos.

1. Alcohol etílico de 96°.
2. Cloruro de sodio R.A.
3. Propilenglicol, U.S.P.
4. Azul de Evans, marca Eastman.
5. Agua recientemente destilada, libre de pirógenos.

Soluciones preparadas.

1. Solución isotónica de NaCl al 0.92 %, estéril y envasada en viales con, aproximadamente, 8.0 ml.
2. Soluciones acuosas de propilenglicol al 20, 30 y 50 % w/v, envasadas en viales de 10 ml, conteniendo aproximadamente 6.0 ml de las mismas, en condiciones estériles.
3. Solución isotónica de NaCl y Azul de Evans, este último al 1.0% w/v en agua libre de piróge-

nos, en viales de 10 ml, conteniendo cada uno 8.0 ml de la solución.

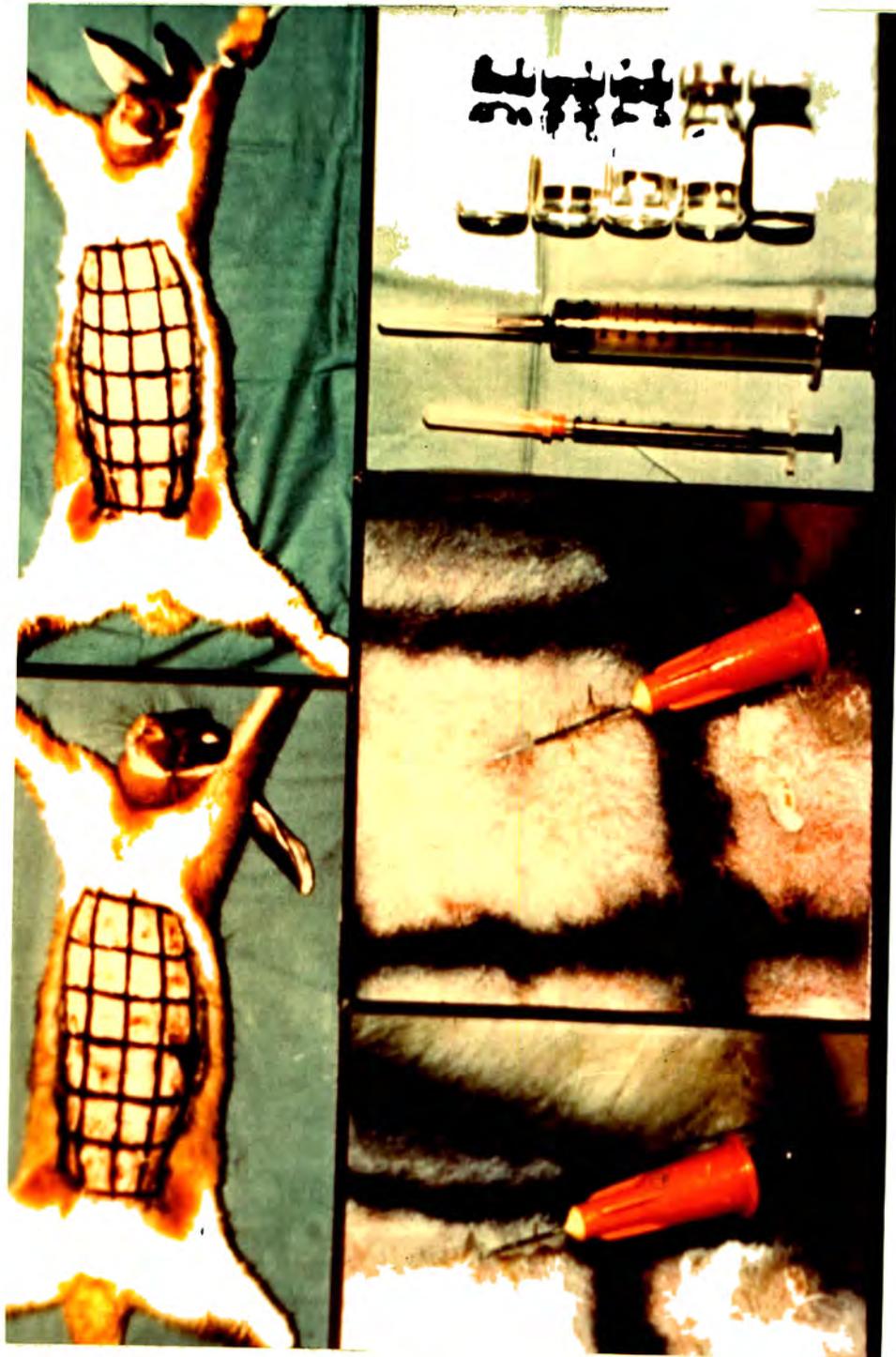
### Inyectables comerciales probados

Se probaron aproximadamente 80 inyectables de categoría farmacológica muy diversa: Antibióticos, analgésicos, vitamínicos, anestésicos, etc., todos vigentes en cuanto a caducidad, procedentes de diversas --- fuentes: Centros hospitalarios, consulta privada, etc.

### Método

Teniendo a los animales en decúbito dorsal, fijos a la tabla de retención mediante cintas de algodón amarrando las patas, se recorta el pelo de la región abdominal con las tijeras, dejándolo lo más corto posible, liberando un área de, aproximadamente, 12 × 15 cm; ésta se subdivide en 24 zonas de 3-4 cm de lado con el marcador negro. Las soluciones se inyectan completamente al azar a razón de 0.3 ml con aguja del número 27 corta, siguiendo el método que se ilustra en la lámina III. Se introduce la aguja en el centro de cada -- cuadro bajo la piel, de manera que se vea nítidamente; se descarga la solución, la cual deberá levantar una ampolla (en el caso de que no se levante, deberá sospecharse de que la inyección se hizo más profunda, tal vez subcutáneamente). Se reservan cuatro espacios para los patrones de irritación:

P A T R O N	L E C T U R A
1. Solución fisiológica	0
2. Propilenglicol al 20%	4
3. Propilenglicol al 30%	8
4. Propilenglicol al 50%	16



LAMINA III. Secuencia de los pasos a seguir para la aplicación intradérmica de inyectables. a) Patrones de irritación y solución de azul de Evans, b) Conejo en decúbito dorsal con el pelo del vientre recortado y, marcadas con plumón, las zo-

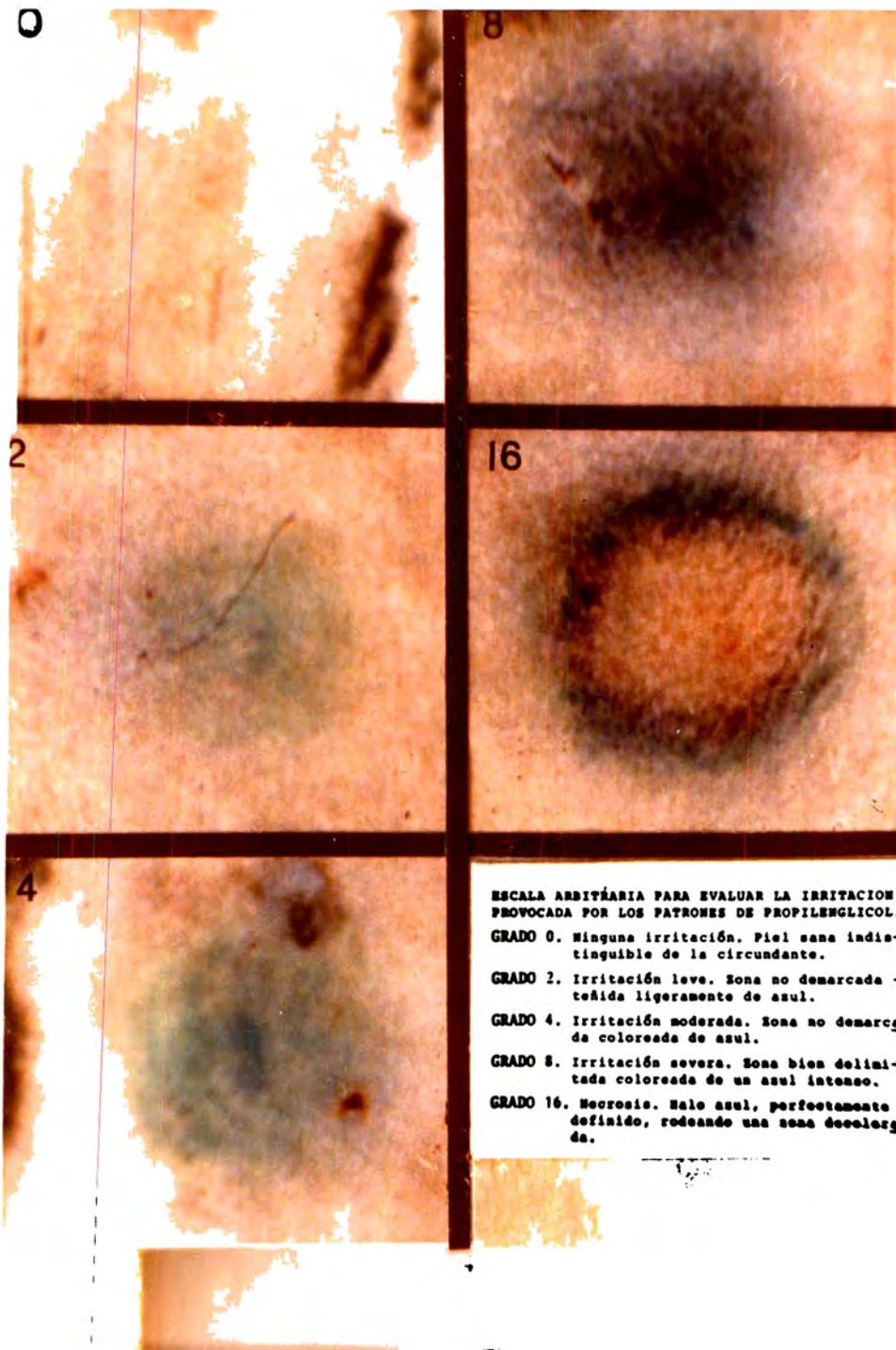
Unos minutos después de inyectar el último problema, se inyectan, por vía intravenosa, 2.0 ml por kilogramo de animal de la solución de azul de Evans al 1.0 %, utilizando la vena marginal de la oreja. Las lecturas se efectúan 60 minutos después de esta inyección.

### Evaluación de la Irritación

En general, las lecturas se hacen en base a la siguiente descripción:

ALTERACION PRODUCIDA	EVALUACION
Piel inalterada con respecto a la circundante.	0
Pequeña zona de bordes irregulares teñida de azul, que se interpreta como <u>Irritación leve</u> .	2
Zona con límites indefinidos teñida de azul cuya área es mayor a la anterior, <u>Irritación Moderada</u> .	4
Zona con límites bien definidos, teñida de un azul intenso, <u>Irritación Severa</u> .	8
Zona decolorada rodeada por un halo azul, <u>Isquemia</u> .	16

Estas lecturas se hacen contra los patrones de irritación, pues ésto ayuda a eliminar la variación biológica; o sea, si un animal hipersensible da lecturas de necrosis desde la solución patrón de Propilenglicol al 30% (Grado 8, irritación severa), se debe comparar la zona de isquemia con la provocada por el patrón de propilenglicol (PG) al 50% y leer los problemas comparativamente, como 8 y 16 respectivamente (Lámina II).



LAMINA IV. Aspecto de las reacciones locales producidas -- después de la inyección intradérmica de las soluciones patrones de propilenglicol, utilizadas para minimizar la variación biológica.

Este método fue originalmente ideado por Hoppe -- (1950) y adaptado por Garisoain y Gómez en 1975. Se basa en que el Azul de Evans que circula en la sangre se une a la albúmina, sin distribuirse a tejidos hasta después de un plazo de dos horas (en conejos); en la zona de irritación hay extravasación de plasma sanguíneo, el cual contiene al azul de Evans; la zona se tiñe de un azul de diferentes tonalidades, más profundo -- cuanto más fuerte sea la irritación, abarcando zonas -- circulares de diferente diámetro (según se disperse el agente irritante a lo largo de las fibras musculares). En el caso de que el agente sea muy agresivo, se produce una zona de isquemia (precursora de la necrosis o -- muerte del tejido) donde no hay circulación sanguínea; por lo tanto, esta zona no se colorea de azul, sólo -- hasta donde hay circulación creándose, en esta forma -- el halo del que ya se habló.

#### DETERMINACION DE LA TENSION SUPERFICIAL QUE PRESENTAN LAS SOLUCIONES ACUOSAS DE DIFERENTES ALCOHOLES.

##### Material

1. Cajas Petri de 15 × 100 mm con los bordes lijados y emparejados.
2. Placas de vidrio de 1 mm de grueso de 5 × 9.5 cm. con dos muescas a los 4 y 6 cm del lado mayor de la placa mismas que, al acoplarse, permiten el paso libre de los alambres verticales que sostienen el anillo del tensiómetro DuNouy.

3. Tensi6metro Cenco DuNouy Cat6logo No. 70535, con anillo de platino-iridio No. 70537 de circunferencia de 6.001 cm y relaci6n de radios  $R/r = 54.5$ , del Central Scientific Co. El m6todo seguido fue la prueba est6ndar para la tensi6n superficial del agua y agua potable del A.S.T.M. D 1490-60 (revisado en 1972), teniendo en cuenta las recomendaciones hechas por Freud y Harkins (1930) y Fox (1952).

#### Productos Qu6micos

1. Acetona, grado t6cnico.
2. Benceno, R.A.

#### M6todo

El m6todo del anillo de DuNouy para medir la tensi6n superficial se aprob6 como est6ndar a partir de los trabajos de Harkins (1930) y se basa en medir la fuerza necesaria para levantar un anillo inmerso en la superficie l6quida o en la interfase con la cual el 6ngulo de contacto sea igual a cero, siendo esta fuerza proporcional a la tensi6n superficial:

$$P = Mg \alpha 4\pi R\gamma \quad (81)$$

donde M es el peso del l6quido levantado sobre la superficie libre del l6quido, R el radio del anillo medido a partir del centro del mismo, al centro del alambre que lo forma y  $\gamma$ , la tensi6n superficial en dinas por cent6metro; P est6 dada en dinas.

Harkins y col. consideraron que el tamaño de las superficies dentro y fuera del anillo están determinadas principalmente por el tamaño de éste ( $R$ ) y que la forma de las mismas es función de la tensión superficial, de la densidad del líquido, del radio del anillo ( $R$ ) y el del alambre ( $r$ ), además de otras variables:

$$\text{Forma} = f(R^3/V, R/r, h^3/V) \quad (82)$$

o sea que la forma de la superficie del líquido soportado por el anillo depende enteramente de unas cuantas variables adimensionales como son la relación  $R^3/V$  (el cubo del radio del anillo sobre el volumen del líquido),  $R/r$  (el radio del anillo circular relacionado al radio del alambre del que está fabricado el anillo) y  $h^3/V$  que es el cubo de  $h$ , "altura de la presión" o la distancia vertical a partir del punto en el menisco bajo el centro del anillo al punto en el líquido donde la presión es igual a aquella del vapor al mismo nivel, sobre el volumen del líquido que soporta el anillo.

La tensión superficial es función de la forma de la superficie y, por lo tanto, de estas mismas variables, siendo su valor:

$$\gamma = \frac{Mg}{4R} \times f_1(R^3/V, R/r, h^3/V) \quad (83)$$

y ya que el volumen levantado alcanza un máximo en cierta forma definida para la cual el valor de  $h^3/V$

está definido completamente por los valores de  $R^3/V$  y  $R/r$ :

$$\gamma = \frac{Mg}{4\pi R} \times f_2(R^3/V, R/r) \quad (84)$$

o

$$\gamma = \frac{Mg}{4\pi R} \times F \quad (85)$$

donde  $F$  es un factor de corrección cuyos valores se determinan experimentalmente midiendo las verdaderas tensiones superficiales de varios líquidos por el método de la altura del capilar o el de la gota y comparando estos valores con los obtenidos directamente -- del aparato. Los autores antes mencionados prepararon tablas que cubren un rango de  $R^3/V$  desde 0.30 hasta 3.50 y de  $R/r$  desde 30 hasta 80, lo cual es suficiente para la mayoría de los propósitos; Fox (1952), amplía estas tablas para cubrir valores mayores de -- 3.5 de  $R^3/V$ , como los que se encuentran para líquidos viscosos. La omisión de este factor puede dar lugar a errores tan grandes como del 25-30% (Harkins y Jordan) mientras que, con cuidado, se puede obtener una precisión del 0.25 % (Martin, 1969).

El tensiómetro utilizado se calibró mediante dos sistemas:

a. Por medio de un peso conocido con una exactitud de décimas de miligramo se obtuvo una diferencia aproximada de 0.5 dinas con respecto a la determinación teórica.

b. La confianza del método se estableció midien-

do en diez ocasiones la tensión superficial - del benceno R.A. a 20°C; el promedio y la desviación estándar de las lecturas fueron respectivamente:  $29.46 \pm 0.103$  dinas/cm, siendo el valor reportado en la literatura de 28.89 dinas/cm a esa temperatura. Los límites de confianza se determinaron como  $\bar{x} \pm \sigma t$  donde  $\sigma$  se refiere a la desviación estándar y  $t$  se buscó en las tablas de t-student con una probabilidad,  $P$ , de 0.01; los valores encontrados son:  $29.46 \pm 0.3265$ , utilizando la  $t_{0.01}$  de 3.17 para ambas colas; en porcentaje, los límites de confianza se encuentran en un rango del 1.108%.

Para evitar que la evaporación de las soluciones afectase la medición de la tensión superficial, se utilizaron cajas Petri cuyos bordes se rebajaron con esmeril, de manera que sellasen al ser cubiertos con las placas de vidrio entre las cuales pasan libremente los alambres verticales que sostienen el anillo; Hommelen (1959), reporta que los datos obtenidos en cajas Petri sin cubrir exceden hasta en 6 dinas/cm a los valores obtenidos con las placas cubiertas, siendo estas últimas las más cercanas al valor verdadero.

#### Medición de la gravedad específica

Aunque en todas las fórmulas ya expuestas se trabaja con la densidad de las disoluciones, pareció más conveniente sustituirla por la gravedad específica -- pues se trabaja tanto a 20 como a 25°C. Se utilizó un picnómetro Silber Brand Duran 50 de 25 cm<sup>3</sup> a 20°C, -- con termómetro acoplado.

### Determinación del índice de refracción

Este parámetro se midió con el objeto de controlar la exactitud con la que se prepararon las diluciones de los alcoholes; se usó un refractómetro Abbe -- marca Carl Zeiss 38188, con lámpara de Tungsteno cuya temperatura se controló por medio de un baño MGW Lau-da K-2/R, a  $20^{\circ}\text{C} \pm 0.02^{\circ}\text{C}$ .

### PRUEBAS DE BIODISPONIBILIDAD DE LA AMPICILINA SODICA

#### Animal utilizado

Conejos Nueva Zelanda, hembras de aproximadamente seis meses de edad, cuyo peso varió inicialmente - entre 2.700 Kg y 3.700 Kg.

#### Material

1. Catéteres marca Punzocat No. 18.
2. Jeringas desechables de 1.0, 3.0, 5.0 y 10.0 ml.
3. Tubos de ensayo de 7 x 50 mm.
4. Algodón.
5. Gasas sin esterilizar.
6. Centrífuga.
7. Tela adhesiva.

#### Productos químicos

1. Alcohol de 96°.
2. Eter, grado técnico.
3. Jabón.

4. Heparina Abbott de 10,000 U/10 ml.
5. Suero fisiológico para venoclisis, Abbott.
6. Ampicilina sódica inyectable, 250mg/2 ml, -- marca "Pentrexil", Lab. Britol, S.A.
7. Solución fisiológica de cloruro de sodio en viales de 10 ml.
8. Soluciones de propilenglicol al 20, 30 y 50% estériles, en viales de 10 ml.

#### Preparación de los tubos de ensayo

Los tubos se sumergieron durante 24 horas en una solución de extranas al 0.5%, se lavaron posteriormente con agua destilada y se secaron en estufa a 100°C. A la tercera parte de los mismos se les agregó 0.06 ml de la solución de heparina (60 U), se taparon con torundas de algodón envuelto en trozos de gasa y se esterilizaron en autoclave a 121°C y 20 libras de presión durante 30 minutos, con secado posterior; de esta manera se desecó la heparina para no alterar el volumen de las muestras de sangre. El resto de los tubos se taparon con las torundas de algodón y gasa (sin heparina) y se esterilizaron de la misma manera.

#### Método

Los conejos se mantuvieron en ayunas durante un mínimo de 12 horas antes de cada prueba con sólo agua "ad libitum"; antes de administrar el fármaco se registró el peso de cada animal con el objeto de calcular la dosis total:

1. Se disolvieron los 250 mg de ampicilina base contenidos en el vial en 2.0 ml de la solución correspondiente, quedando una concentración final de 125 mg/ml.
2. La dosis utilizada a lo largo del estudio -- fue de 25 mg de ampicilina base por kilogramo de animal.
3. Dosis total por animal: Peso en kilogramos - multiplicado por 0.2 ml de la solución a inyectar.

Ya calculada la dosis, se insertó un cateter -- del número 18 en la vena marginal de la oreja del conejo, por medio del cual se administraron 100 U/Kg - de Heparina (para heparinizar al animal) y se fijó - el cateter por medio de tela adhesiva; por vía subcutánea, en el lomo del conejo, se introdujeron 12 ml de suero fisiológico, con el objeto de que el animal recuperase progresivamente el volumen sanguíneo que se extrajera posteriormente (entre 12 y 14 ml).

Así preparado el animal se inyectaron las siguientes soluciones con intervalo de una semana entre prueba y prueba (con el propósito de que se eliminase completamente la dosis administrada en el estudio inmediato anterior):

1. Bolo intravenoso de 25 mg de ampicilina base por Kg de peso del animal, el cual se introdujo por medio del cateter, lavando posteriormente con 1.0 ml de solución fisiológica.

2. Inyección intramuscular de 25 mg/Kg de peso de ampicilina base disuelta en solución fisiológica estéril; el sitio de inyección fue el músculo Vastus lateralis.
3. Inyección intramuscular de 25 mg/Kg de peso de ampicilina disuelta en la solución de propilenglicol al 20%.
4. Inyección intramuscular de 25 mg/Kg de ampicilina disuelta en la solución de propilenglicol al 30%.
5. Inyección intramuscular de 25 mg/Kg de peso de ampicilina disuelta en la solución de propilenglicol al 50%. Estas tres últimas también se inyectaron en el músculo Vastus lateralis del conejo.

Después de la inyección, se tomaron muestras de 1.0 ml de sangre, aproximadamente, en los siguientes --- tiempos: 3, 6, 9, 12, 15, 30, 45, 60, 90, 120 y 240 minutos, recibiendo las muestras en los tubos heparinizados. De inmediato se centrifugaron a 1,500 r.p.m. durante 15 minutos; por medio de una jeringa estéril se separó el plasma el cual se dividió en dos -- porciones de aproximadamente 0.20 ml, que se guardaron en los tubos estériles sin heparina, identificánolos plenamente:

NOMBRE DEL CONEJO                      FECHA:  
INYECCION: (i.v. o i.m.)      TIEMPO:  
DISOLVENTE DE LA AMPICILINA:

Las muestras se conservaron en congelación a --  
-5°C, hasta el momento de la determinación microbio-  
lógica de la ampicilina (la cual se realizó en un --  
plazo promedio de 2 a 3 días).

Terminada la prueba, se quitó el cateter procu-  
rando que no se formasen hematomas. Los conejos se  
mantuvieron en jaulas de acero inoxidable y su dieta  
base consistió en alimento preparado y agua, ambos -  
sin restricción, bajo vigilancia periódica de un ve-  
terinario. En el plazo de 6 a 8 semanas que duraron  
estas pruebas no se administró a los conejos de expe-  
rimentación ningún medicamento.

#### Pruebas de funcionamiento renal y hepático

Antes de comenzar el estudio farmacocinético y  
al término de éste, se tomaron muestras de sangre --  
por punción cardíaca (un volumen aproximado de 5 ml)  
y se llevaron a cabo las determinaciones clínicas de  
funcionamiento renal y hepático, como se muestra en  
la tabla No. 11. Como se observa, las variaciones -  
entre los resultados fueron mínimas, lo que asegura  
un buen funcionamiento del hígado y el riñón durante  
el desarrollo de las pruebas.

DETERMINACION MICROBIOLOGICA DE LA AMPICILINA EN ---  
PLASMA.

#### Material

1. Cajas Petri de cristal de 15 × 100 mm de fon-  
do perfectamente plano.

TABLA X . Resultados obtenidos de la medición de varios parámetros clínicos en el plasma de los conejos que se sujetaron a las pruebas farmacocinéticas de Ampicilina sódica.

CONEJO	CREATININA mg/100 ml	FOSFATASA ALCALINA mU/ml	UREA mg/100 ml	TGP Urf/ml	NITROGENO DE UREA mg/100 ml
A	1.47	11.0	28.0-21.4	57	13.1-10.0
B	1.39	8.0	24.1-32.9	52	11.3-15.4
C	1.73	5.5	-36.80	64	-17.2
D	1.65	9.0	24.1-45.7	45	11.3-21.4
E	1.56	13.0	29.9-41.0	50	14.0-19.2

Niveles normales para estos constituyentes bioquímicos en la sangre de conejo.

CONSTITUYENTE	SEXO	No. DE CONEJOS	MUESTRA	$\bar{x} \pm \sigma$	RANGO
CREATININA (mg/100 ml)	M - F	165	Suero	1.59 ± 0.34	0.80-2.57
FOSFATASA ALCALINA (King Armstrong)	M	31	Suero	10.60 0.60	4.90-15.6
UREA					
TGP (Wroblwoski La Due)	M - F	52	Suero	34.00 3.0	17 - 67
NITROGENO UREICO (mg/100 ml)	M - F	147	Suero	19.23 0.41	9.17-31.73

2. Pipetas graduadas de 0.1 y 0.2 ml en centésimas y de 1.0, 2.0, 5.0 y 10.0 ml en décimas.
3. Matraces volumétricos de 50 ml.
4. Membranas de celulosa de 50 mm de diámetro
  
5. Soporte para filtros Millipore Cat.
6. Microjeringa SMI micro/pettor Cat. 10, 15, 20, 25 y 30 µl.
7. Discos de papel absorbente para la determinación de penicilina y otras sustancias antibacterianas, diámetro 1/4 de pulgada (6.35 mm) -- Schlicher & Schnell Inc. Keene, N. H., 03431.
8. Jeringa de dosificación automática de 10 ml
  
9. Balanza Mettler modelo

Productos químicos y medios de cultivo

1. Medio nutriente: Antibiotic Medium No. 1 de -- Difco, Cat. No.
2. Medio nutriente Antibiotic Medium No. 2 de Difco Cat. No.
3. Agua recientemente destilada, estéril.
4. Ampicilina trihidratada
  
5. Hidróxido de sodio 0.1 N.
6. Beta-lactamasa.
7. Plasma de conejo, libre de medicamentos, obtenido por punción cardíaca utilizando como anti

coagulante heparina a razón de 50U/ml de sangre total; separar el plasma por centrifugación a 1,500 r.p.m., esterilizarlo por medio de filtros Millipore y conservarlo a -5°C.

#### Microorganismo utilizado

Esporas de *Bacillus subtilis* conservadas en suspensión acuosa a -5°C; fecha de preparación: septiembre de 1976.

#### Preparación de la suspensión de esporas

1. Diluir 1.0 ml de la suspensión de esporas a 10 ml con agua destilada estéril.
2. Homogeneizar y sembrar 5.0 ml de esta suspensión diluída sobre una caja con agar simple.
3. Incubar a 37°C durante 24 horas; efectuar algunos frotis de las colonias obtenidas, teñirlos con Gram y observar al microscopio, no debiendo existir mezclas de microorganismos.
4. Las colonias obtenidas se suspenden en 10.0 ml de solución salina estéril, sembrar en frascos de Roux que contenga Antibiotic medium No. 1 - procurando cubrir toda la superficie; retirar el exceso. Incubar a 37°C durante una semana para provocar la formación de esporas. Suspender la cosecha en agua destilada estéril y eliminar viables calentando a 60°C en baño de agua por 30 minutos.
5. Centrifugar a 3,500 r.p.m. por 10 minutos, eliminar el sobrenadante y lavar de esta manera con agua destilada. Ajustar a la dilución adecuada para trabajar, por medio de siembras.

Preparación de las cajas Petri con el medio inoculado

1. Preparar una suspensión del Antibiotic medium No. 2 en agua, a razón de 30.5 g/Lt en matraces de fondo redondo de 2.0 Lt; tapar con una torunda de algodón y gasa y cubrir con papel; esterilizar en autoclave a 121°C y 20 libras de presión, durante 30 minutos.
2. Las cajas que se van a preparar se extienden sobre una mesa perfectamente nivelada (las utilizadas se diseñaron especialmente para el efecto), se descubren y se van llenando con una capa de 12.0 ml del medio, utilizando la jeringa de dosificación automática.
3. De la suspensión concentrada de esporas se hace una dilución 1:10 con agua destilada estéril, adicionando 1 ml de la nueva suspensión a cada litro del medio cuya temperatura no deberá ser mayor a 60°C.
4. Por medio de la jeringa dosificadora añadir 4 ml del medio inoculado sobre la capa de 12 ml ya solidificada, procurando que se extienda uniformemente; esperar a que enfríe el medio y solidifique. Cubrir las cajas y guardarlas en refrigeración mientras se efectúan las siguientes pruebas:
  - a. Por lote de 300 cajas, escoger 6 al azar -- procurando que sean representativas del comienzo, intermedio y final del llenado, e incubar-

las a 37°C durante 18-24 horas; el crecimiento del microorganismo debe formar un velo contínuo (no debe haber separación entre colonias).  
b. En otras dos cajas colocar 4 discos y aplicar en los mismos 0.02 ml del plasma del conejo sin medicamentos, el cual se utilizará en las diluciones del estándar de ampicilina trihidratada. Después de incubar a 37°C durante 18 horas no debe existir halo de inhibición, comprobándose así el que el plasma no presenta actividad antimicrobiana.

Determinación de los niveles plasmáticos del antibiótico

Curva patrón de ampicilina trihidratada

Solución concentrada de ampicilina trihidratada (S.C.). Se pesan exactamente alrededor de 50 mg de Ampicilina base (tomando en cuenta la humedad del trihidrato, ~12%, y su potencia), se colocan en un matraz volumétrico de 50 ml y se agrega agua destilada y estéril agitando hasta disolución total; dejar reposar durante unos minutos el matraz y agregar agua hasta el aforo; concentración 1.0 mg/ml.

Solución madre de ampicilina (S.M.). De S.C. hacer una dilución 1:10 con el plasma puro de conejo (P.P.); concentración 100 µg/ml.

Efectuar las diluciones indicadas en la tabla No. XII.

TABLA XI . Diluciones de ampicilina trihidratada, manifestadas como ampicilina base, mismas que se utilizan en la preparación de la curva estándar.

DILUCION	CONC. ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	VOL. (DIL.) + VOL. P.P.	VOL. INICIAL	VOL. FINAL
I	48	2.4 (S.M.) + 1.6	5.0	4.0
II	32	1.0 ( I ) + 0.5	1.5	0.5
III	16	1.0 ( II ) + 1.0	2.0	1.5
IV	8	1.5 ( III ) + 1.5	3.0	2.5
V	4	0.5 ( IV ) + 0.5	1.0	0.5
VI	2	0.5 ( V ) + 0.5	1.0	0.5
VII	1	0.5 ( VI ) + 0.5	1.0	0.5
VIII	0.5	0.5 ( VII ) + 0.5	1.0	1.0

Nota: Los volúmenes están dados en ml.

Las cajas que se van a utilizar se identifican plenamente con un marbete de tela adhesiva. En cada caja se colocan 4 discos en dos de los cuales se aplica el Patrón de Referencia (P.R.) y en los otros dos, en forma cruzada, la solución patrón, tal como se indica en el esquema siguiente:

PR 0.5   PR 1.0   PR 2.0   PR 4.0   PR 16   PR 32   PR 48  
 0.5 PR   1.0 PR   2.0 PR   4.0 PR   16 PR   32 PR   48 PR

De cada dilución se siembran cuatro cajas o sea, - que se van a obtener 8 datos para cada concentración.

Los plasmas problemas se siembran de la misma forma, cada caja con el P.R. por duplicado, aplicándolos directamente pues, según experiencia, se encuentran en el rango de linealidad de la curva. Sólo en los intra-

venosos se diluyen los primeros problemas (los tomados en los primeros 15 minutos): 1:10 y 1:2 con plasma puro, sembrándolos por cuadruplicado, al igual que el resto de los plasmas.

Las cajas se incuban a 37°C durante 18 horas como mínimo y 24 como máximo; transcurrido este tiempo se leen los diámetros de los halos de inhibición en una cámara cuenta colonias, utilizando un Vernier (hasta 0.1 mm). Al graficar el ln de la concentración Vs. el halo de inhibición en mm, se obtiene una línea recta cuya ecuación general es:

$$C_p = A e^{m\phi} \quad (86)$$

donde A es el intercepto a la ordenada, m la pendiente y  $\phi$  el diámetro del halo de inhibición; la cantidad de esporas puede variar de placa a placa, de ahí la necesidad de aplicar el patrón de referencia en todas ellas como factor de corrección: Se determina el valor promedio de todas las lecturas de los halos de inhibición del patrón de referencia, para cada placa en particular se tiene el promedio del patrón y la lectura promedio del problema en cuestión, el primero se resta al promedio total del P.R., el resultado puede ser una cantidad positiva en el caso de que el P.R. en consideración sea menor que el promedio total, o negativa cuando sea mayor; sumar esta cantidad a la lectura del problema. Por medio de la ecuación, se determina el valor del plasma problema.

Otra forma de obtener la concentración, es graficando el logaritmo natural de la concentración del pa

trón, contra el halo de inhibición e interpolar los halos de inhibición de los desconocidos.

Determinación de la sensibilidad del método y de su confianza

Para probar la linealidad del método, su sensibilidad y límites de confianza, se diseñó una curva --- constituida por 10 concentraciones de la ampicilina utilizada como patrón (en base seca): 64, 48, 32, 24, 16, 8, 4, 2, 1 y 0.5 µg/ml. El coeficiente de correlación de esta curva fue de 0.997 hasta 32 µg/ml, o sea que hasta esa concentración hubo linealidad. Los datos encontrados para la desviación estándar, límites fiduciales ( $\sigma_{t,99}$ ) se dan a continuación:

TABLA XII

CONCENTRACION	DESV. EST.	LIM. FID.	RANGO VAR.
0.5	0.03	0.070	0.43 - 0.57
1.0	0.07	0.165	0.83 - 1.17
2.0	0.07	0.165	1.83 - 2.16
4.0	0.06	0.141	3.86 - 4.14
8.0	0.15	0.352	7.65 - 8.35
16.0	0.36	0.840	15.16 - 16.84
32.0	0.46	1.180	30.86 - 33.18

Los rangos de lectura que se observaron en los plasmas de los estudios (por lo menos los intramusculares), no excedieron la concentración de 32.0 µg/ml. En las curvas patrón que se trabajaron a lo largo del estudio, el coeficiente de correlación varió entre -- 0.992 y 0.997.

### Estabilidad de la ampicilina trihidratada en plasma

Con el objeto de observar la pérdida de potencia de la solución de ampicilina en plasma de conejo a través del tiempo, se prepararon dos soluciones cuyas concentraciones fueron 15  $\mu\text{g/ml}$  y 30  $\mu\text{g/ml}$ , las cuales se dividieron en varios tubos y se sujetaron inmediatamente a temperatura ambiente (T.A.) y en congelación; en el primer caso se muestrearon los tubos a las 0, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0 y 4.0 horas, contra el mismo patrón de referencia guardado en refrigeración, en el segundo, cada semana durante un intervalo de 1 mes con una curva diferente en cada ocasión. A temperatura ambiente ninguna de las muestras sufrió degradación mayor al 5.0% en las 4 horas de exposición; en congelación se registró una pérdida del 6.3% para la concentración más baja y del 7.86% para la más alta en un mes. Se debe hacer referencia al hecho de que las muestras no estuvieron expuestas más de 5 horas a T.A. mientras se llevaban a cabo las pruebas de biodisponibilidad y que sólo se mantuvieron en congelación de 1 a 4 días, lo que asegura una pérdida menor del 10% en todos los casos.

### Actividad de los metabolitos

Con el objeto de comprobar que los metabolitos no tuviesen actividad contra el microorganismo de prueba (*B. subtilis*), se preparó una solución de 32  $\mu\text{g/ml}$  de ampicilina base en plasma de conejo. Una parte de la misma se degradó con NaOH 0.1 N para lograr el ácido penicilánico y con  $\beta$ -lactamasa para ob-

el ácido peniciloico; en el primer caso se neutralizó el exceso de NaOH con HCl 0.1 N, hasta obtener un pH neutro al papel; en el segundo caso se agregó la misma cantidad de enzima y se incubó a 37°C durante 30 minutos; posteriormente, se sembraron estas preparaciones junto con la original; ninguna de las diluciones degradadas produjo halo de inhibición al probarse contra el microorganismo en las mismas condiciones de la dilución inalterada.

#### Pruebas de Irritación por vía intramuscular

##### Material

1. Jeringas desechables de 1, 3, 5 y 10 ml.
2. Navajas de rasurar.
3. Tinta china.
4. Agujas de acero inoxidable del No. 20.
5. Mango de bisturí del No. 4 y hojas.
6. Tijeras de Menses-Baum.
7. Pinzas para disección con y sin dientes.
8. Hilo de seda negro.
9. Agujas rectas para sutura.
10. Probetas de 50 ml, con divisiones en décimas.
11. Balanza analítica.
12. Frascos de boca ancha con capacidad de 150 ml.

##### Productos químicos.

1. Inyectables comerciales probados: Ampicilina 250, Terramicina, Ampicilina 250 + Cloxacilina 250, Ampicilina 500 + Bromhexina 4, Penicilina 1,000,000 U solubilizada, Difenilhidan

toína y Diazepam, cuyos nombres se escribirán con mayúsculas para destacar el genérico.

2. Ketalar y Droperidol.
3. Formol al 10 %.

### Método

1. Se anestesia al conejo inyectando, por vía intramuscular, con Droperidol 2.0 mg/Kg y a continuación Ketalar a razón de 20 mg/Kg de peso.
2. Colocarlo en decúbito supino y rasurar el lomo desde la cresta ilíaca hasta las costillas.
3. A 3 cm de la columna y 2 cm abajo de las costillas, se tatúa con tinta china, picando con una aguja, la zona de aplicación; de abajo hacia arriba a partir de la cresta ilíaca se tatúa otro punto a 4 cm y un tercero entre estos dos. Lo mismo se hace en el músculo que se encuentra del otro lado de la columna.
4. A la aguja No. 21 con la cual se va a introducir el inyectable, se le pone un tope de tela adhesiva a 7 mm de la punta.
5. En cada uno de los puntos se inyecta un problema a razón de 0.5 ml de la preparación para humanos. La aguja se introduce perpendicularmente a la columna, formando un ángulo de 45° con la piel, hasta llegar al tope y se descarga en un solo pulso. Es conveniente tatuar sobre la piel la línea de la columna, la cresta ilíaca y las costillas.

6. Pasado un plazo de 72 horas a partir de la aplicación, se sacrifica al animal por contusión cranial y, por medio de un corte en la yugular, se deja desangrar completamente.
7. Se coloca al animal en la misma posición que se empleó para inyectar; se introducen 6 agujas en los puntos de inyección, siguiendo la trayectoria original (esto es con el objeto de localizar el sitio de inyección ya en el músculo), con el bisturí se abre la piel y se retira tejido subcutáneo, hasta dejar al descubierto los músculos L. dorsis; éstos se seccionan a lo largo paralelamente a la columna dejando al descubierto las posibles lesiones, las cuales se distinguen perfectamente del músculo sano.
8. Eliminar, en lo posible, el músculo sano que se encuentra alrededor de la lesión, pesar y medir el volumen del tejido necrosado; los límites entre el tejido necrosado y el sano se pueden evidenciar por medio de la administración intravenosa de 2 ml/Kg de azul de Evans al 1.0%.
9. Las muestras de tejido se fijan en formol al 10% y se envían al laboratorio de patología, Hospital General, para su estudio histopatológico.

Preparación de las suspensiones de partículas que contaminan comúnmente los productos parenterales.

Material

1. Juego de mallas de acero inoxidable, U.S.P., Nos. 20, 30, 40, 60, 80, 100 y 200.
2. Campana de flujo laminar.
3. Equipo Millipore para cuenta de partículas -- por medio de membranas cuadrículadas (Gari--soain y Rodríguez, 1975).
4. Viales de 13 mm previamente siliconizados, tapones de hule también siliconizados y gárgo--las de aluminio.

Productos químicos

1. Agua para inyectables U.S.P., libre de piróge--nos.
2. Carboximetilcelulosa sódica, U.S.P.

Método

Las partículas se obtuvieron de la manera si----guiente: Vidrio, a partir de viales para inyectables, pulverizándolos por medio de un martillo; acero inoxi--dable, las rebabas dejadas por un rebajador especial de este metal; hule, con cuchilla se cortaron varios tapones de los utilizados para los viales; carbón, se utilizó el activado; fibras de tela, deshilachando un trozo de material formado por el 50% de poliéster y - el 50% de algodón; fibras de asbesto, con un trozo de tejido de asbesto del utilizado para fabricar guantes protectores.

Estas partículas se tamizaron separándolas por tamaños, de éstos se seleccionaron los que se encuentran más comúnmente (según análisis de Garisoain y Rodríguez, 1975 y Poot y Alfaro, 1972) y se mezclaron uniformemente. Aparte, se hizo una preparación de carboximetilcelulosa sódica al 0.5% en agua para inyectables, la cual se dejó en reposo durante 24 horas para que alcanzase su máxima hinchazón; en esta preparación se suspendieron las partículas en dos concentraciones. Se determinó la cuenta de partículas y la distribución del tamaño de las mismas, por medio del método Millipore, seleccionándose las que se enlistan en la tabla No. 13.

TABLA XIII. Cuenta del número de partículas y fibras en las suspensiones que se utilizaron para evaluar la irritación provocada al músculo por aquellas que contaminan más comúnmente los productos parenterales.

TAMAÑO (µ)	PARTICULAS			
	VIDRIO	CARBON	ACERO INOXIDABLE	HULE
5- 50	1,123	4,000	1,400	1,080
50-100	100	320	15	100
100-500	272	25	139	12
> 500	23	2	1	13
	FIBRAS			
	TELA		ASBESTO	
< 1 mm	5		32	
> 1 mm	3		8	

Nota: las cantidades están dadas por cada 0.5 ml de suspensión y es un promedio de tres mediciones en cada caso.

Se inyectaron un total de 15 conejos en el músculo L. dorsis (utilizando un lugar para cada suspensión); 6 se sacrificaron a las 2 semanas y grupos de 3 a las 4, 6 y 8 semanas, utilizando Pentobarbital por vía intravenosa; los músculos se disectaron como se describe en el inciso anterior y se enviaron a estudio histopatológico.

#### IV. RESULTADOS Y CONCLUSIONES.

1. NUMERO DE HIDROXILO DE LAS SOLUCIONES ACUOSAS DE VARIOS ALCOHOLES Y SU RELACION CON EL GRADO DE IRRITACION QUE SE PROVOCA POR VIA INTRADERMICA EN EL CONEJO.

Todas las soluciones acuosas de los alcoholes citados en la tabla X, se probaron un mínimo de tres veces (en diferentes conejos), reportándose los resultados en la tabla XIV, donde se observa que los mismos son bastante consistentes de conejo a conejo. Al analizar individualmente las diluciones de cada alcohol, se pone de manifiesto que la irritación severa y necrosis (tomando como promedio de este comportamiento el grado 12), no se presentan en concentraciones equivalentes de los alcoholes (en cuanto a número de hidroxilo), sino que unos (sobre todo los polialcoholes) comienzan a producirla en concentraciones muy altas, mientras que otros (como el propanol e isopropanol) lo hacen en concentraciones "indebidamente" bajas. Dada la importancia de esta condición "umbral" de irritación, se hace a continuación una lista de los alcoholes y el número de hidroxilo en que se produce el grado 12.

ALCOHOL	NUMERO DE HIDROXILO
1. Metanol	500 ←
2. Etanol	400
3. Etilenglicol	650 ←
4. Propanol	100
5. Isopropanol	250
6. Propilenglicol	500 ←
7. Terbutanol	400

TABLA XIV. Irritación intradérmica provocada por la inyección de 0.3 ml de las soluciones acuosas de varios alcoholes y polialcoholes.

DISOLVENTE	NUMERO DE HIDROXILO DE LA SOLUCION																										
	10			50			100			250			400			500			650			750					
	X	XI	σ	X	XI	σ	X	XI	σ	X	XI	σ	X	XI	σ	X	XI	σ	X	XI	σ	X	XI	σ			
METANOL	0, 0	0.7	1.2	2, 2	2.0	0.0	4, 4	3.5	1.0	4, 8	5.0	2.0	8, 8	8.0	0.0	16, 8	12.0	4.6	16, 16	16.0	6.0	16, 16	16.0	0.0	16, 16	16.0	0.0
ETANOL	0, 2	1.0	1.2	4, 2	2.5	1.0	2, 2	3.5	3.0	16, 4	7.5	6.2	16, 16	12.0	4.6	16, 8	14.0	4.0	16, 16	16.0	6.0	16, 16	16.0	0.0	16, 16	16.0	0.0
ETILENGLI-COL	2, 0	0.7	1.2	2, 2	2.0	0.0	2, 2	2.7	1.2	4, 4	4.0	0.0	4, 8	6.7	2.3	8, 8	8.0	0.0	16, 16	13.3	4.6	16, 16	16.0	0.0	16, 16	16.0	0.0
PROPANOL	0, 0	0.5	1.0	2, 2	2.7	1.1	4, 16	11.0	6.0	16, 16	16.0	0.0	16, 16	16.0	0.0	16, 16	16.0	0.0	16, 16	16.0	6.0	16, 16	16.0	0.0	16, 16	16.0	0.0
ISOPROPANOL	2, 0	0.5	1.1	2, 4	2.8	1.1	4, 8	6.0	2.3	8, 8	12.0	4.6	16, 16	16.0	0.0	16, 16	16.0	0.0	16, 16	16.0	0.0	16, 16	16.0	0.0	16, 16	16.0	0.0
PROPILEN-GLICOL	2, 0	1.4	1.1	2, 2	2.0	0.0	2, 2	2.0	0.0	4, 4	4.0	0.0	8, 8	8.0	0.0	16, 16	13.0	4.6	16, 16	16.0	9.0	16, 16	16.0	0.0	16, 16	16.0	0.0
GLICERINA	2, 0	0.7	1.1	2, 2	2.0	0.0	2, 2	2.0	0.0	2, 2	2.0	0.0	4, 2	2.7	1.1	4, 4	4.0	0.0	8, 8	8.0	0.0	8, 8	8.0	0.0	8, 8	8.0	0.0
BUTANOL	2, 2	1.5	1.0	0, 8	5.0	3.8	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	16, 16	16.0	0.0	16, 16	16.0	0.0	16, 16	16.0	0.0
ISOBUTANOL	2, 0	1.0	1.1	0, 2	3.0	3.5	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	16, 16	16.0	0.0	16, 16	16.0	0.0	16, 16	16.0	0.0
TERBUTANOL	2, 0	0.7	1.1	2, 2	2.0	0.0	4, 2	3.0	1.1	4, 8	7.0	2.0	4, 8	11.0	6.0	16, 8	14.0	4.0	16, 16	16.0	0.0	16, 16	16.0	0.0	16, 16	16.0	0.0
PROMEDIO	0.862			2.596			4.21			7.92			11.10*			13.30*			15.47*			16.00*					
DESVIACION	0.364			0.929			3.02			4.51			3.80			2.75			1.05								

\* Los datos correspondientes a la glicerina se ignoran al hacer el promedio general por no corresponder a la tendencia que muestran los demás alcoholes, pues la irritación que provoca la desarrolla paulatinamente en un plazo de dos horas, no pudiéndose hacer observaciones posteriores por incapacidad del método.

El caso de la glicerina es muy especial, tanto -- que los resultados correspondientes no se toman en --- cuenta al efectuar el promedio de promedios, pues la irritación que provoca la va desarrollando muy lentamente y de una manera polifásica en cuanto se refiere a la velocidad con que se produce el fenómeno y, en esta forma, las concentraciones más altas que debiesen ser necrosantes, apenas provocan una irritación severa con tendencia a aumentar la graduación, no pudiéndose seguir la observación, pues hay que recordar que el azul de Evans que se encuentra en la circulación general comienza a distribuirse a los tejidos aproximadamente a las dos horas, borrando lo que pudiese ser una respuesta progresiva en el sitio de inyección; con respecto a la glicerina, hay necesidad de aclarar este punto por medio de inyección intramuscular, sacrificando al conejo en un plazo de 48 horas y realizando el examen histopatológico del tejido agredido.

En la Figura No. 8 se muestra la gráfica de la Irritación intradérmica Vs. el Número de hidroxilo de las soluciones acuosas de los alcoholes; las barras -- verticales que se observan en cada punto corresponden a la desviación estándar del promedio de los promedios de las soluciones equivalentes en cuanto a número de hidroxilo; en los números de hidroxilo del 100 al 600, se ve que éstas son muy grandes, resultado del corrimiento del umbral de irritación, como se discutió en el párrafo anterior; posteriormente, por medio de los resultados fisicoquímicos, se trata de explicar esta variación. De una forma general se observa una ten

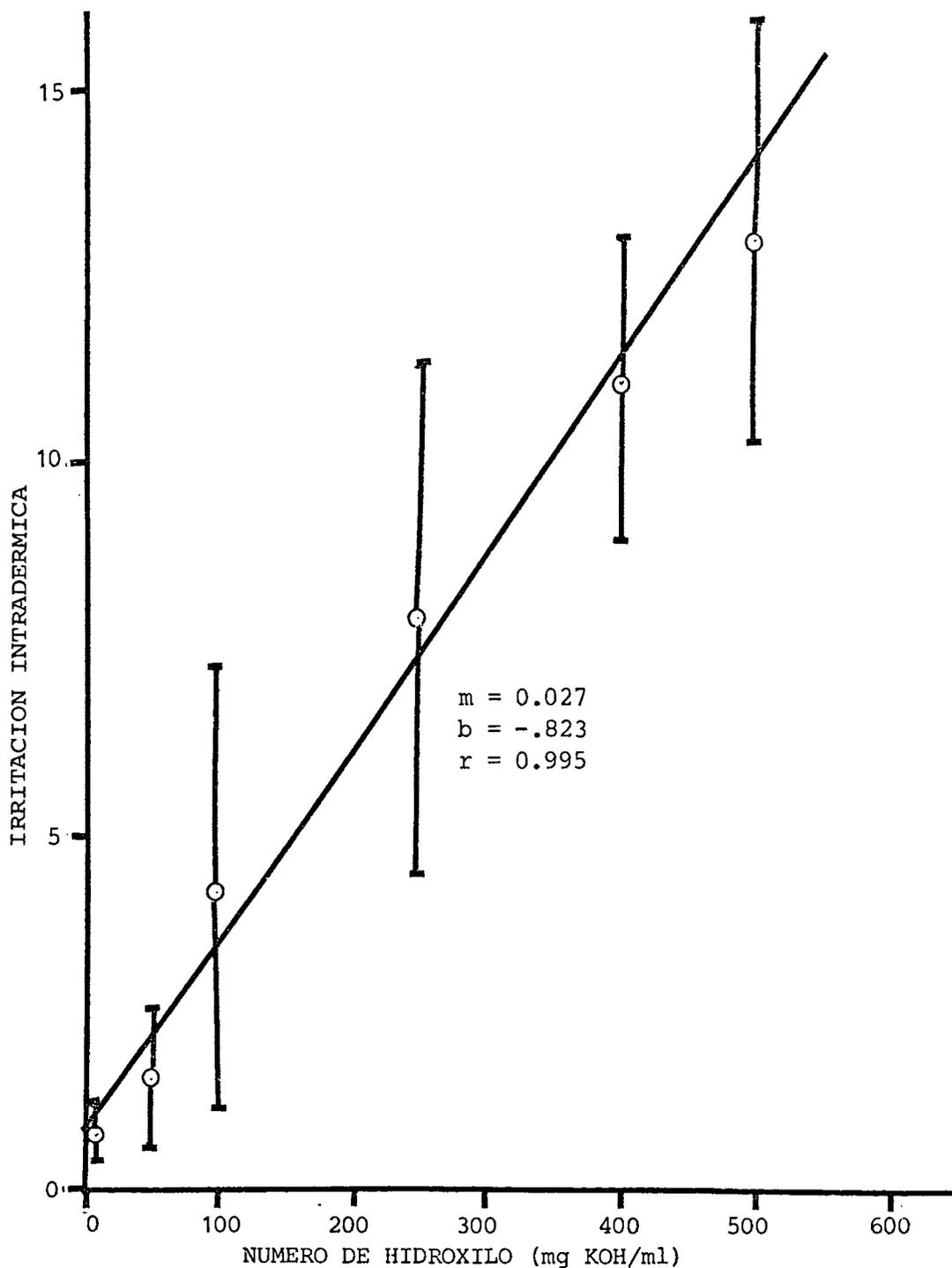


FIGURA 8. Gráfica de la irritación en conejo, provocada por vía intradérmica, Vs. el número de hidroxilo de las soluciones acuosas de varios alcoholes en serie congénica desde el metanol hasta el terbutanol.

dencia lineal al aumento con un factor de correlación (r) de 0.995.

## 2. LA IRRITACION TISULAR TRATADA COMO UN FENOMENO DE SUPERFICIES.

Como ya se explicó en material y métodos, a cada una de las soluciones acuosas de los alcoholes se le determinó la tensión superficial (contra su vapor), la densidad y el índice de refracción; los resultados obtenidos fueron comparados, en lo posible, contra aquellos existentes en tablas o en la literatura (principalmente los datos proporcionados por el CRC 55ava. edición); las diferencias encontradas son del orden de  $10^{-2}$  para el caso de la tensión superficial y de  $10^{-4}$

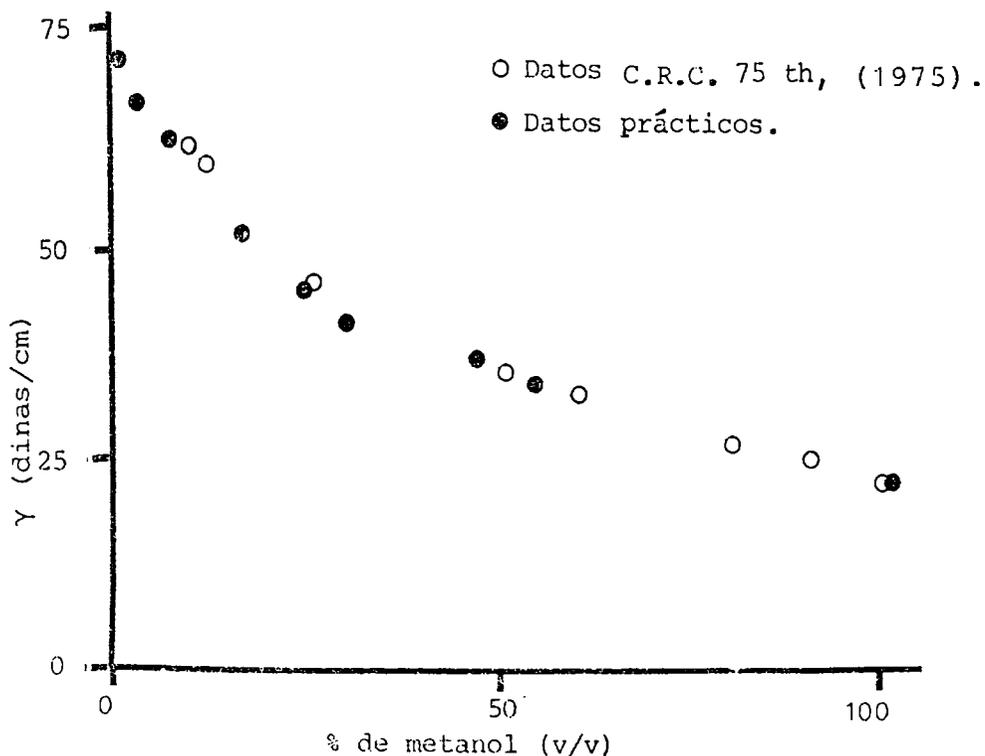


FIGURA 9. Gráfica de la tensión superficial Vs. el % (v/v) - para las soluciones acuosas de metanol, comparativamente con las mediciones reportadas en la literatura.

para la densidad y el índice de refracción. En la figura No. 9 se aprecia la tendencia de los datos prácticos y sus desviaciones con respecto los reportados en la literatura; todos los alcoholes dieron resultados similares asegurando ésto, en parte, las buenas manipulaciones en lo que respecta a la tensión superficial, a pesar de haberse utilizado un aparato no muy preciso.

A partir de los resultados experimentales se determinó el paracoro, utilizando la siguiente ecuación:

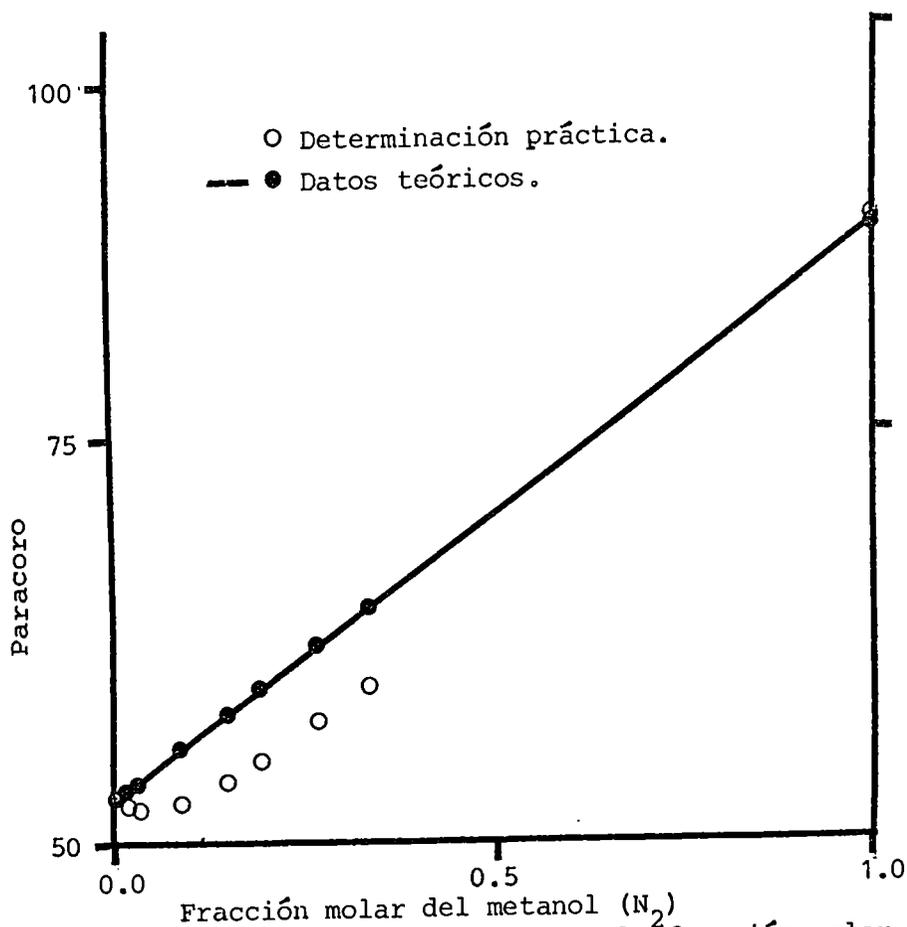


FIGURA 10. Gráfica del Paracoro Vs. la fracción molar de soluciones acuosas de metanol.

$$P_E = \frac{\gamma^{1/4} M_m}{\rho} \quad (87)$$

donde  $\gamma$  es la tensión superficial de la solución,  $M_m$  es el peso molecular de la mezcla alcohol-agua, calculado por:

$$M_m = \sum_{i=1}^n X_i M_i \quad (88)$$

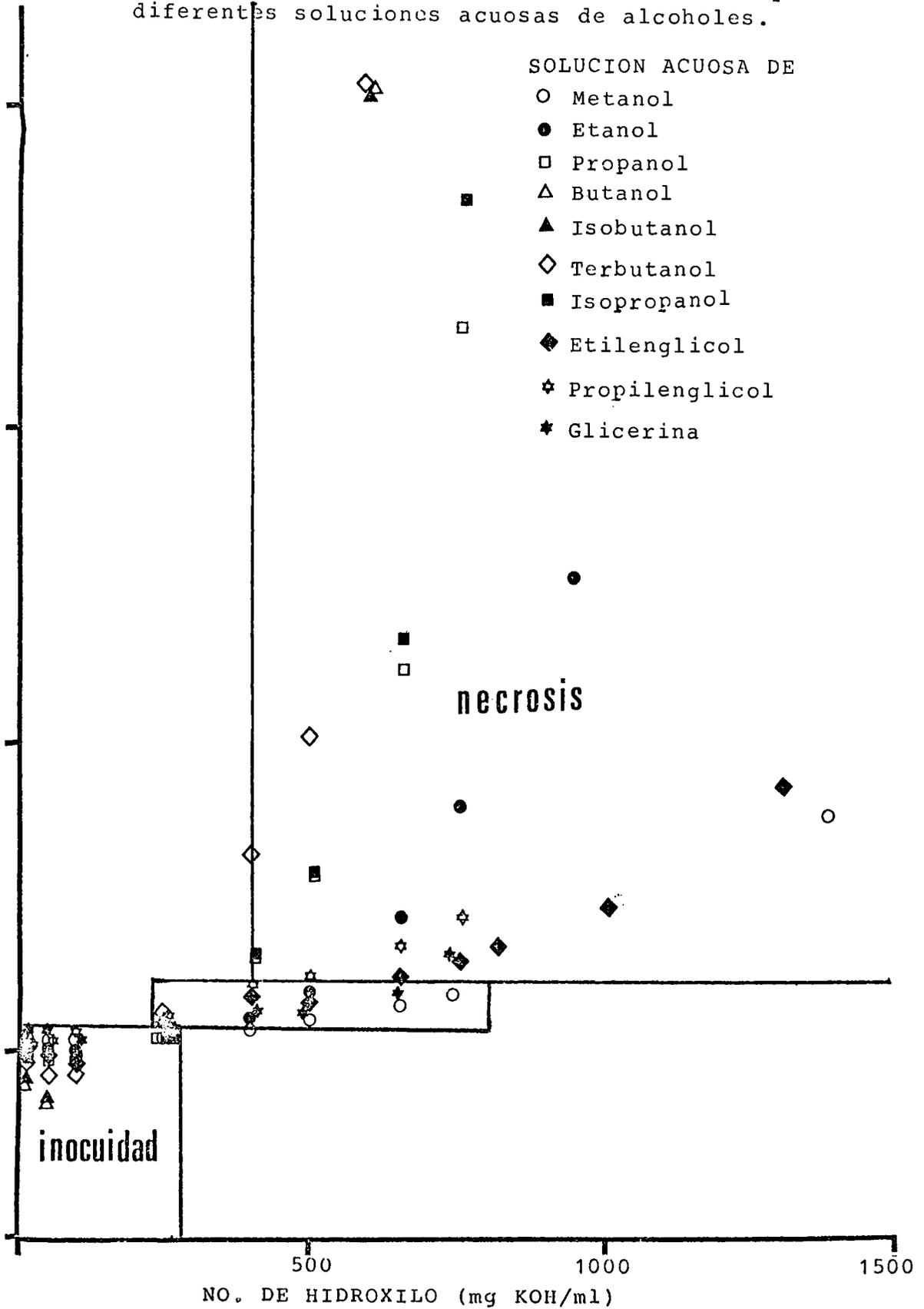
siendo  $X_i$  la fracción molar del componente en cuestión y  $M_i$  su peso molecular;  $\rho$  es la densidad de la mezcla, determinada a la misma temperatura a la que se trabajó la tensión superficial. El paracoro teórico, como un parámetro distributivo, se determinó por la ecuación:

$$P_T = \sum_{i=1}^n X_i P_i \quad (89)$$

donde  $P_i$  es el paracoro del  $i$ ésimo componente en estado puro. En la figura No. 10 se comparan las gráficas obtenidas para el paracoro, tanto práctico ( $P_E$ ) como teórico ( $P_T$ ), contra la fracción molar del metanol, -- donde se observa una desviación negativa de los datos prácticos con respecto a la recta ideal; en el caso de los demás alcoholes y polialcoholes se obtuvo un comportamiento semejante.

En la figura No. 11 se presenta la gráfica del paracoro contra el No. de hidroxilo, en un primer intento por tratar de relacionar, aunque indirectamente, el primero con el grado de irritación; se observa que, independientemente del valor tan diverso que tenga el paracoro para los alcoholes puros, en todos los casos su valor disminuye hasta que, en valores menores de 54 se observa una zona de inocuidad al tejido, coincidiendo

GRUPO 11. Paracoro experimental Vs. No. de Hidroxilo para diferentes soluciones acuosas de alcoholes.



con valores menores a 250 en cuanto a número de hidroxilo en los cuales se encuentran las soluciones poco a gresivas; se debe hacer mención de que el paracoro del agua pura es alrededor de 52 (dependiendo de la temperatura de trabajo) y que, aparentemente, cuando las soluciones se aproximan a esta zona su comportamiento fisicoquímico tiende a la idealidad. Entre los valores 54 y 62 del paracoro aparece una zona donde se mezclan soluciones que provocan grados de irritación muy diversos, no pudiendo sacarse ninguna conclusión en este -- rango; después del 62, la mayor parte de las solucio--nes provoca irritación severa o necrosis (grado 8 a -- 16). Este hecho se observa con mayor claridad en la -- figura No. 12, donde se presenta el histograma de frecuencia con la que se provocan los grados de irrita--ción, contra el paracoro de las soluciones; se observa que en valores menores al 54 las soluciones son francacamente inofensivas o provocan sólo una irritación muy -- leve, que entre el 54 y el 62 se entremezclan, efectivamente, soluciones con poder irritante diverso y que, arriba del 62, las soluciones son muy irritantes o necrosantes y en valores mayores del 64 el 100% de las -- soluciones son necrosantes. En base a esto, se perfila el paracoro como un instrumento útil al formulador farmacéutico pues, en la etapa de preformulación, sólo bastaría que calculase el paracoro de los ingredientes puros que componen la fórmula, mediante tablas como -- las que aparecen en el Perry, 1976, que se basan en -- las contribuciones por grupos sustituyentes y enlaces que intervienen en la constitución química de la molécula en cuestión, determinar el paracoro de la mezcla

utilizando la ecuación (89) y obtener una orientación acerca del poder irritante de la solución que se proyecta; ésto, por supuesto, aunado a la determinación del número de hidroxilo de la misma y, al preparar la formulación, probarla en conejos por vía intradérmica utilizando el azul de Evans como revelador de la lesión, como prueba final de las aseveraciones teóricas hechas anteriormente y ya de una manera definitiva -- puesto que se ha probado en ocasiones repetidas, la correlación que existe entre las pruebas por vía intra--

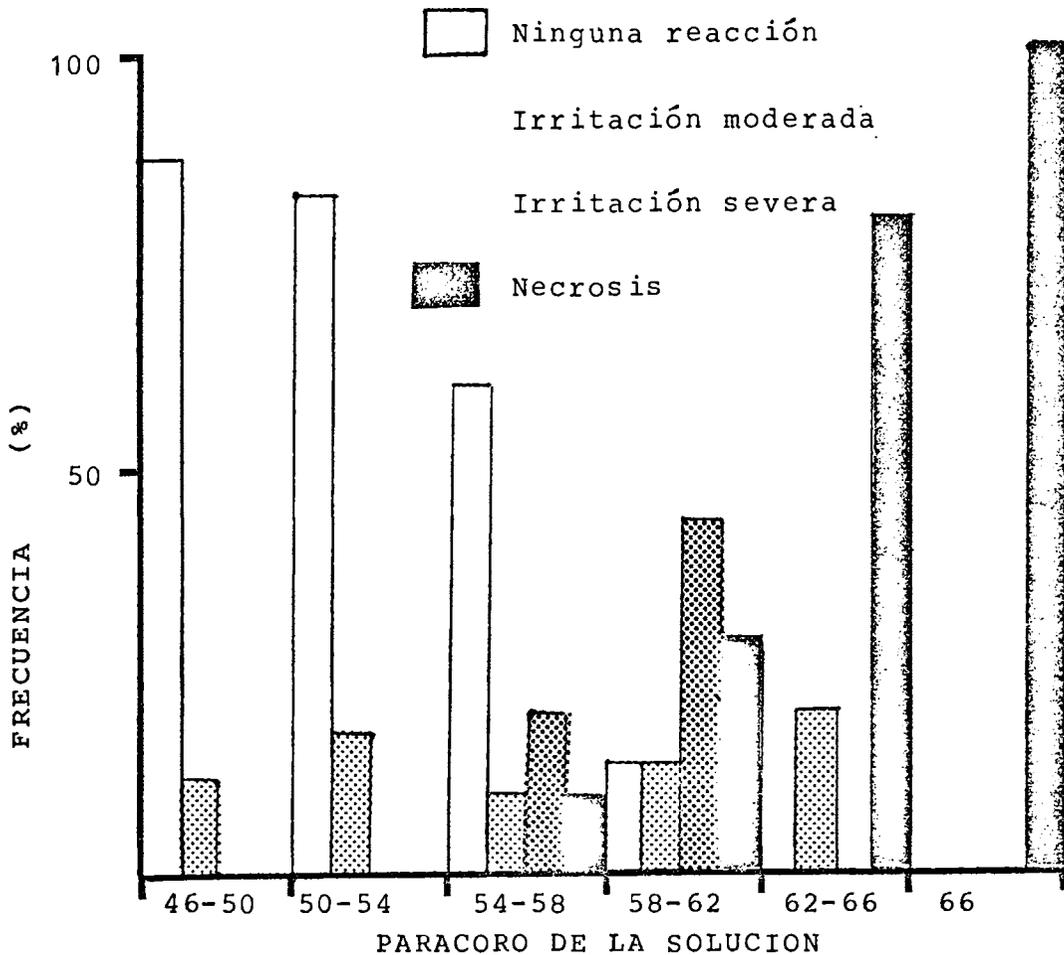


FIGURA 12. Histograma que representa la frecuencia con que se provocan lesiones intradérmicas, a distintos valores de paracoro de las soluciones acuosas de diversos alcoholes.

dérmica y determinaciones hechas en músculo, utilizando el estudio histopatológico como criterio de evaluación.

A continuación se intenta determinar, de una manera aproximada, la energía libre de adsorción del sistema, o sea la espontaneidad con que las moléculas del soluto migran hacia la interfase, adsorbiéndose selectivamente hasta formar una o varias capas donde se encuentran preferentemente las mismas. Con este efecto

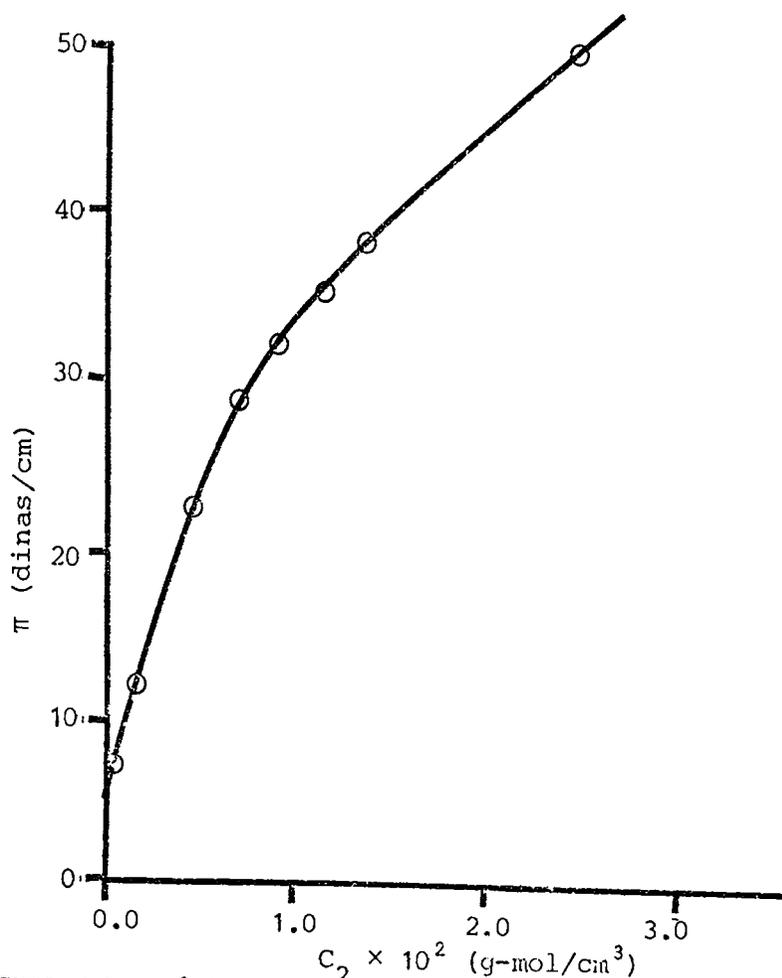


FIGURA 13. Gráfica de la presión superficial ( $\pi$ ) vs. Concentración ( $C_2$ ), para las soluciones acuosas del metanol.

se efectuaron tres tratamientos:

1. Obtención de la energía de adsorción del sistema, a partir de la pendiente inicial de la gráfica de la presión superficial contra la concentración del alcohol en g-mol/cm<sup>2</sup>, o sea, cuando la presión superficial ( $\pi$ ) tiende a cero:

$$\pi = mC_2 \quad (90)$$

donde  $C_2$  es la concentración del soluto en el seno de la solución, de aquí se tiene que:

$$\Delta G^\circ = RT \ln(m/\pi^\circ) \quad (91)$$

donde  $\pi^\circ$  es igual a 0.338 dinas/cm, la presión estándar de dispersión, definida por Boer (1952) de una manera análoga al estado estándar de un gas en dos dimensiones. La ventaja de adoptar el mismo estado estándar para las películas adsorbidas en las interfases líquido-líquido y vapor-líquido es que los valores para los cambios estándares de las funciones termodinámicas pueden compararse directamente para la adsorción en diferentes tipos de interfaces. Boer define este parámetro como la presión de dispersión a la cual un gas ideal bidimensional a 0°C, tendría sus moléculas a la misma distancia de separación promedio como las presentaría un gas ideal tridimensional a las temperatura y presión estándar. En la figura No. 13 se presenta el tipo de gráfica que

dan, en general, todos los alcoholes; se debe mencionar que en algunos casos, muy pocos, sólo se consideró el origen y el primer punto, - se reportan los resultados pues éstos son comparables a los que se obtienen con otros tratamientos.

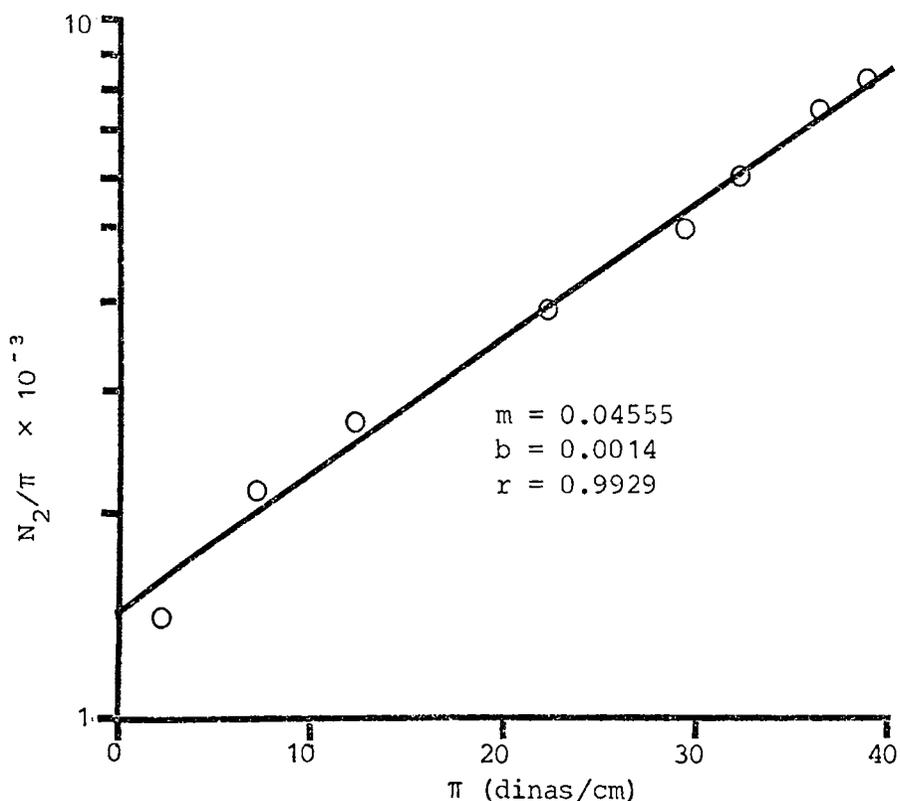


FIGURA 14. Tratamiento de Cassell y Formstecher para obtener  $\Gamma_s$  y  $\Delta G_s^\circ$ .

2. Por el tratamiento de Cassel y Formstecher, -- graficando el  $\ln (N_2/\pi)$  Vs.  $\pi$ , se obtiene una recta cuyo intercepto se relaciona con la energía libre de adsorción, de la siguiente manera:

$$\Delta G_o^{ads} = - RT (\ln \pi^o - I) \quad (92)$$

donde I es el intercepto en la ordenada.

Este resultado se obtiene al representar el comportamiento de la fase interfacial por una ecuación de estado  $\pi = f(\sigma, T)$  donde  $\sigma$  es el área molecular y T la temperatura de trabajo, la cual es útil matemáticamente, sin dejar de reconocer que es una representación más bien artificial que física. La relación entre ambas variables la describe analíticamente la ecuación de Schofield y Rideal:

$$\pi(\sigma - \beta) = i kT \quad (93)$$

donde  $\beta$  es un término de corrección análogo a la  $b$  tridimensional de la ecuación de Van der Waals, e  $i$  se relaciona con las fuerzas de interacción molecular en la monocapa. En las interfases agua/aire, ambos factores son operativos, pero en la interfase agua/aceite las atracciones intermoleculares laterales deberían ser tan ligeras que la ecuación de estado puede reducirse a:

$$\pi(\sigma - \beta) = kT \quad (94)$$

la cual se conoce como la ecuación de Volmer, ahora la " $\beta$ " se conoce como una función compleja de T que contiene ambos. el área molecular y las correcciones por falta de idealidad. Cassel y Formstecher han demostrado que la ecuación de Volmer puede combinarse con la de Gibbs dando, por integración:

$$\ln(N_2/\pi) = (\beta\pi/kT) + I \quad (95)$$

donde  $I$  tiene el significado ya descrito; esta ecuación debe dar una línea recta con pendiente positiva si es que describe de una manera válida la tendencia de los datos experimentales. Se ha probado que esta ecuación describe adecuadamente la adsorción de los vapores de benceno, tolueno y *n*-heptano por el mercurio.

En el caso del presente estudio, se comprobó que la mayoría de los alcoholes probados siguen de una manera adecuada la ecuación de Cassell; sólo para el propanol, isopropanol y terbutanol se encontró una desviación de la recta inicial hacia arriba en valores medios de las concentraciones usadas. Estudiando más a fondo el problema, se encontró que los datos iniciales, con tendencia lineal, son los que describen la ecuación de Cassell, por lo que sólo se trabajó con ellos para determinar la energía libre de adsorción.

Además, la  $\beta$  que aparece en la ecuación (95), se refiere precisamente a la coárea que ocupan las moléculas en el estado de saturación en la interfase, relacionándose con la concentración en exceso en el estado de saturación por medio de la ecuación:

$$\Gamma_s = \frac{1}{\beta} \quad \text{en g-mol/cm}^2 \quad (96)$$

donde  $\Gamma_s$  es la concentración en exceso del soluto en la interfase en el estado de saturación y se puede tomar como una primera aproximación para ajustar posteriormente de una manera más fina los datos, como se explica más adelante.

Además de las dos manipulaciones anteriores, se determinó también la  $\Delta G_o^{\text{ads}}$  de la siguiente manera:

3. Si se asume que la capa superficial es homogénea y la presencia de fuerzas repulsivas entre las moléculas de esta capa, el comportamiento del sistema puede describirse por las isothermas de Temkin (Waligóra, 1973), según la ecuación:

$$\ln a + K = B\pi^{1/2}/kT \quad (97)$$

donde  $a$  es la actividad superficial del soluto,  $k$  la constante de Boltzman,  $T$  la temperatura absoluta a la cual se trabajó,  $\pi$  la presión superficial,  $B$  un parámetro que describe la interac-

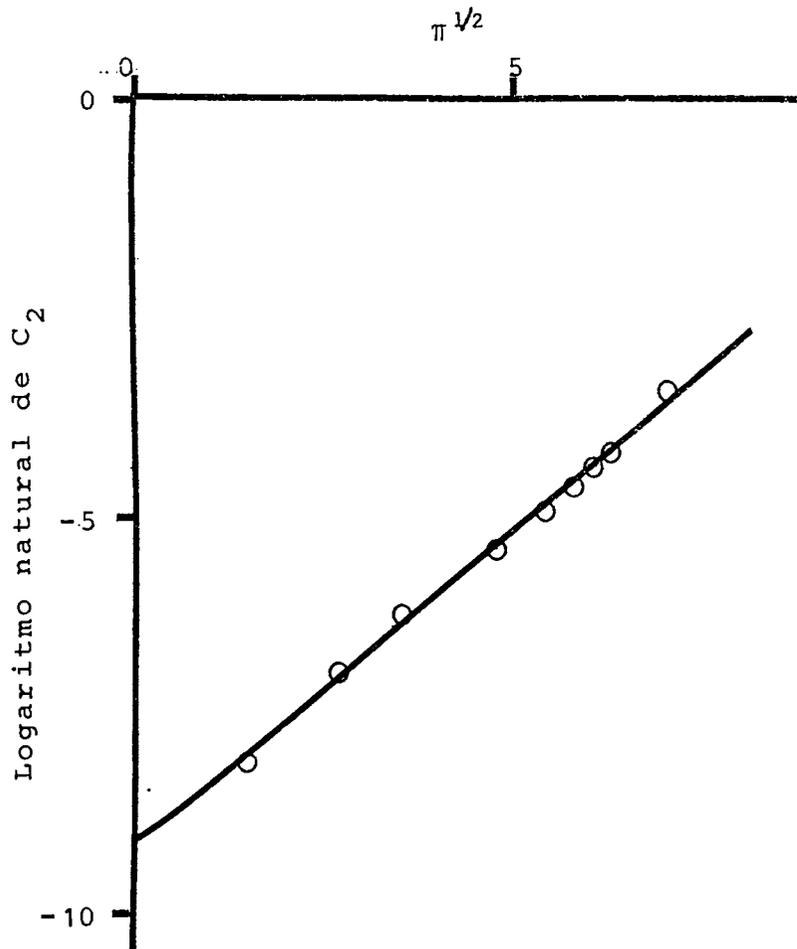


FIGURA 15. Isotherma de Temkin para las soluciones acuosas de metanol.

ción entre las moléculas que se encuentran en la capa de adsorción y  $K$  la constante de equilibrio, la cual se relaciona a la energía de adsorción por medio de la ecuación:

$$RT \ln K = -\Delta G_o^{\text{ads}} \quad (98)$$

si el sistema se comporta conforme esta ecuación, la relación entre el  $\ln$  de la actividad (o la concentración a diluciones lo suficientemente altas), deberá ser lineal. En el caso del presente estudio, sólo el propanol, isopropanol y terbutanol mostraron desviaciones de la linealidad, aunque cuatro o cinco puntos se linearizaban de una manera satisfactoria, trabajándose con los mismos para obtener la energía de adsorción.

Por medio del tratamiento de Cassel y Formstecher se estimó una coárea la que sirvió para estimar una cantidad inicial de la concentración del soluto en exceso en la interfase, tal como se describió en el método 2. Con esta  $\Gamma_s$  aproximada y utilizando la ecuación de estado propuesta por Szyszkowski (1908):

$$\pi = RT \Gamma_s \ln(1 + C_2 A) \quad (99)$$

donde  $A$  es la constante específica de capilaridad; despejando y elevando a la  $e$ :

$$e^{\frac{\pi}{RT \Gamma_s}} = 1 + C_2 A \quad (100)$$

Por lo tanto, si el sistema sigue esta ecuación de estado se encuentra una línea recta donde la pendiente es  $A$  y el intercepto es 1. En el presente estudio

dio, la mayoría de los alcoholes siguieron esta ecuación de estado, a excepción del propanol, isopropanol y terbutanol, los cuales presentan una porción lineal inicial, de la que se desvían hacia arriba a concentraciones más altas; en este caso, se tomaron los pun

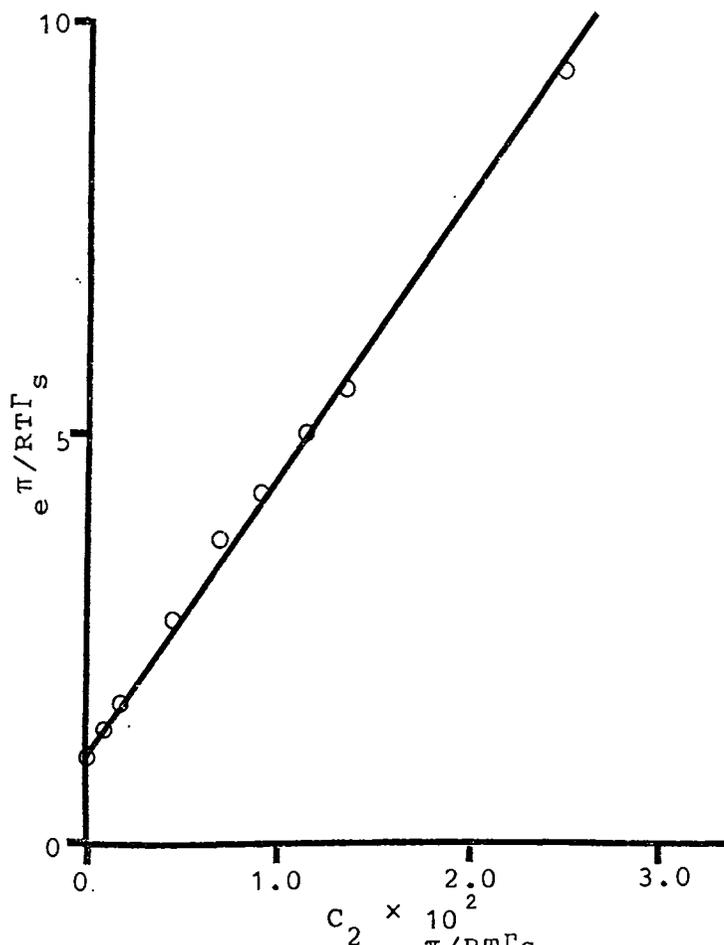


FIGURA 16. Gráfica de  $e^{\pi/RT\Gamma_s}$  vs.  $C_2$  como ajuste para la  $\Gamma_s$  y obtención de la constante específica de capilaridad.

tos que se linearizaban para el ajuste de la  $\Gamma_s$  y encontrar la constante específica de capilaridad, A.

El comportamiento que siguieron el resto de los alcoholes, incluidos los polialcoholes, se muestra en

la figura No. 15 para el caso del metanol. Ya hecho el ajuste con la ecuación (100), con una desviación de  $1^{-3}$  hacia arriba y abajo del 1.00 como intercepto, se obtiene una  $\Gamma_s$  propia del sistema, por medio de la cual y con la ecuación:

$$\Gamma_2 = \frac{C_2 \Lambda \Gamma_s}{(1 + C_2 A)} \quad (101)$$

se obtuvieron las concentraciones en exceso del soluto en la superficie,  $\Gamma_2$ , y de ahí las relaciones  $\Gamma_2/\Gamma_s$ , las cuales se reportan para los diferentes alcoholes en las tablas XV a la XXIV inclusive. Al revisar dichas tablas, se da una cuenta de los siguientes hechos: para el metanol, la fracción ocupada ( $\Gamma_2/\Gamma_s$ ) al 100% no es 1.00, como debería, sino 0.893; ésto se puede deber a los siguientes factores:

1. La ecuación de estado de von Szyszkowski, de manera similar a la isoterma de adsorción de Freundlich, presupone una monocapa del soluto en la interfase, cosa que no es rigurosamente cierta, como discute Ross (1965).
2. Puede deberse a error en los datos experimentales, aunque éstos se checaron constantemente con resultados satisfactorios.
3. No sólo el soluto se encuentra en la capa superficial; aunque éste tiene preferencia, también se encuentran moléculas del disolvente (en este caso agua), lo que hace que aumente la coárea neta ocupada por el soluto y disminuya la concen-

TABLA XV. Datos para varias propiedades de superficie correspondientes a las soluciones acuosas de metanol.

No. OH	CONCENTRACION			$n_D$	D	$\gamma$	P	$\pi$	$\Gamma_2$	$\Gamma_2/\Gamma_s$
	% w/w	$C_2$	$N_2$							
1,386	100.0	2.47	1.000	1.3289	0.7929	22.693	88.409	50.06	8.178	0.893
750	46.5	1.34	0.328	1.3426	0.9197	34.200	59.445	38.55	7.500	0.819
650	39.6	1.16	0.269	1.3423	0.9332	36.790	57.490	35.96	7.290	0.796
500	30.0	0.89	0.194	1.3407	0.9515	40.440	54.907	32.31	6.870	0.750
400	23.8	0.71	0.149	1.3398	0.9596	43.410	53.740	29.34	6.460	0.705
250	14.6	0.45	0.088	1.3371	0.9745	50.200	52.533	22.55	5.500	0.600
100	5.8	0.18	0.033	1.3343	0.9886	60.510	52.096	12.24	3.430	0.374
50	2.9	0.09	0.016	1.3340	0.9929	65.430	52.216	7.23	2.130	0.233
10	0.6	0.02	0.003	1.3333	0.9971	70.500	52.439	2.25	0.523	0.057
0	0.0	0.00	0.000	-----	0.9982	72.750	52.777	0.00	-----	-----

NOTAS: No. OH = mg KOH/ml de solución.

$C_2 \times 10^2 = \text{g-mol/c.c.}$

$N_2 = \text{Fracción molar}$

$n_D = \text{Indice de refracción a } 20^\circ\text{C.}$

$D = \text{Gravedad específica a } 20^\circ\text{C.}$

$\gamma = \text{Tensión superficial en dinas/cm.}$

P = Paracoro experimental.

$\pi = \text{Presión superficial (dinas/cm)}$

$\Gamma_2 = \text{Concentración en exceso en la superficie (g-mol/cm}^2\text{)} \times 10^{10}.$

$\Gamma_2/\Gamma_s = \text{Fracción ocupada.}$

$\Gamma_s = \Gamma \text{ de saturación} = 9.1612 \times 10^{10}.$

TABLA XVI. Datos de varios parámetros fisicoquímicos determinados a las soluciones acuosas de etanol.

No.OH	CONCENTRACION			$n_D$	D	$\gamma$	P	$\pi$	$\Gamma_2$	$\Gamma_2/\Gamma_s$
	% w/w	$C_2$	$N_2$							
942	100.0	1.72	1.000	1.3400	0.7921	21.51	124.248	51.24	7.108	0.856
750	74.4	1.34	0.532	1.3650	0.8263	24.91	89.041	47.84	6.830	0.823
650	59.8	1.16	0.367	1.3649	0.8916	26.07	71.753	46.68	6.650	0.801
500	44.3	0.89	0.237	1.3600	0.9256	27.92	60.776	44.83	6.270	0.755
400	32.8	0.71	0.160	1.3561	0.9458	29.98	55.660	42.77	5.900	0.711
250	21.2	0.45	0.095	1.3479	0.9676	36.13	52.365	36.62	5.060	0.610
100	8.3	0.18	0.034	1.3389	0.9850	48.65	50.840	24.10	3.190	0.384
50	4.1	0.09	0.017	1.3359	0.9915	58.66	51.545	14.09	1.973	0.237
10	0.8	0.02	0.003	1.3336	0.9972	65.54	51.618	7.21	0.537	0.065
0	0.0	0.00	0.000		0.9982	72.75	52.777	0.00	0.000	0.000

No.OH = mg KOH/ml de solución.

$C_2 \times 10^2 =$  g-mol/c.c.

$N_2 =$  Fracción molar.

$n_D =$  Índice de refracción a 20°C.

D = Gravedad específica a 20°C.

$\gamma =$  Tensión superficial (dinas/cm)

P = Paracoro experimental.

$\pi =$  Presión superficial (dinas/cm).

$\Gamma_2 =$  Concentración en exceso del soluto en la superficie  $\times 10^{10}$  (g-mol/cm<sup>2</sup>).

$\Gamma_2/\Gamma_s =$  Fracción ocupada.

$\Gamma_s = \Gamma$  de saturación =  $8.3 \times 10^{-10}$ .

TABLA XVII. Datos de varios parámetros fisicoquímicos determinados a las soluciones acuosas de etilenglicol.

No.OH	CONCENTRACION			n <sub>D</sub>	D	γ	P	π	Γ <sub>2</sub>	Γ <sub>2</sub> /Γ <sub>s</sub>
	% w/w	C <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>							
1,622	100.0	1.82	1.000	1.4309	1.1131	45.58	146.45	24.39	5.934	0.728
1,496	76.2	1.34	0.482	1.4099	1.0942	51.95	96.28	20.02	5.407	0.664
1,297	66.7	1.16	0.368	1.4000	1.0044	53.99	92.32	17.98	5.139	0.631
997	55.3	0.89	0.241	1.3859	1.0684	56.58	73.48	15.39	4.622	0.567
798	42.3	0.72	0.176	1.3751	1.0557	58.89	67.53	13.08	4.193	0.508
750	39.4	0.67	0.159	1.3721	1.0527	58.33	65.61	13.64	4.046	0.497
650	34.4	0.58	0.132	1.3678	1.0467	59.54	63.18	12.43	3.753	0.461
500	26.7	0.45	0.096	1.3592	1.0352	61.96	60.21	10.00	3.247	0.399
400	21.5	0.36	0.074	1.3540	1.0282	62.85	58.18	9.12	2.823	0.347
250	13.6	0.22	0.043	1.3459	1.0173	66.26	55.88	5.71	1.994	0.245
200	10.9	0.18	0.034	1.3442	1.0141	67.67	55.20	4.30	1.696	0.208
100	5.5	0.09	0.017	1.3389	1.0073	69.58	53.71	2.39	0.954	0.117
50	2.7	0.05	0.008	1.3355	1.0038	70.50	53.00	1.47	0.506	0.062
10	0.6	0.01	0.002	1.3330	1.0037	70.85	52.23	0.89	0.107	0.013
0	0.0	0.00	0.000	1.3326	0.9970	71.97	52.59	0.00	0.000	0.000

Todos los datos reportados se obtuvieron a 25°C a excepción del índice de refracción obtenido a 20°C. Los datos se reportan de la misma manera que para el metanol.  $\Gamma_s = 8.1474 \times 10^{-10}$ .

TABLA XVIII. Datos de varios parámetros fisicoquímicos determinados a las soluciones acuosas de n-propanol.

No.OH	CONCENTRACION			$n_D$	D	$\gamma$	P	$\pi$	$\Gamma_2$	$\Gamma_2/\Gamma_s$
	% w/w	$C_2$	$N_2$							
750	100.0	1.35	1.000	1.3858	0.8089	23.75	163.74	49.01	6.958	0.985
650	82.1	1.16	0.579	1.3820	0.8466	24.54	111.26	48.20	6.940	0.982
500	60.0	0.89	0.310	1.3736	0.8916	25.25	78.03	47.49	6.904	0.977
400	46.5	0.71	0.207	1.3675	0.9187	25.43	65.22	47.32	6.864	0.971
250	27.9	0.45	0.104	1.3571	0.9557	26.31	53.02	46.43	6.749	0.955
100	10.9	0.18	0.035	1.3439	0.9832	33.92	47.82	38.83	6.324	0.895
50	5.5	0.09	0.017	1.3381	0.9907	43.40	48.48	29.35	5.735	0.812
10	1.1	0.02	0.003	1.3338	0.9972	62.26	51.09	10.49	3.299	0.467
0	0.0	0.00	0.000	1.3332	0.9982	72.75	52.66	0.00	0.000	0.000

No.OH = mg KOH/ml de solución.

$C_2 \times 10^2 = \text{g-mol/c.c.}$

$N_2 = \text{Fracción molar del soluto.}$

$n_D = \text{Índice de refracción a } 20^\circ\text{C.}$

$\gamma = \text{Tensión superficial (dinas/cm)}$

D = Gravedad específica a  $20^\circ\text{C.}$

P = Paracoro experimental.

$\pi = \text{Presión superficial (dinas/cm).}$

$\Gamma_2 = \text{Concentración del soluto en exceso en la superficie } \times 10^{10} \text{ (g-mol/cm).}$

$\Gamma_2/\Gamma_s = \text{Fracción ocupada.}$

$\Gamma_s = \Gamma \text{ de saturación} = 7.0657 \times 10^{-10}.$

TABLA XIX. Datos de varios parámetros fisicoquímicos determinados a las soluciones acuosas de isopropanol.

No.OH	CONCENTRACION			$n_D$	D	$\gamma$	P	$\pi$	$\Gamma_2$	$\Gamma_2/\Gamma_s$
	% w/w	$C_2$	$N_2$							
650	84.49	1.16	0.621	1.3775	0.8226	22.26	116.45	50.49	5.822	0.986
500	61.35	0.89	0.323	1.3726	0.8780	23.58	79.19	49.17	5.798	0.982
400	47.18	0.71	0.211	1.3672	0.9117	24.38	65.51	48.37	5.772	0.978
250	28.28	0.45	0.106	1.3578	0.9534	26.31	53.32	46.44	5.697	0.965
100	10.96	0.18	0.036	1.3430	0.9831	36.72	48.82	36.03	5.416	0.918
50	5.47	0.09	0.017	1.3378	0.9906	45.92	49.19	26.83	5.012	0.849
10	1.11	0.02	0.003	1.3341	0.9979	61.22	50.85	11.53	3.126	0.529
0	0.00	0.00	0.000	1.3332	0.9982	72.75	52.66	0.00	0.000	0.000

No.OH = mg KOH/ml de solución.

$C_2 \times 10^2 =$  g-mol/c.c.

$N_2 =$  Fracción molar del soluto.

$n_D =$  Índice de refracción a 20°C.

$D =$  Gravedad específica a 20°C.

$\gamma =$  Tensión superficial (dinas/cm).

$\Gamma_s = \Gamma$  de saturación =  $5.902 \times 10^{-10}$  g-mol/cm<sup>2</sup>.

P = Paracoro experimental.

$\pi =$  Presión superficial (dinas/cm).

$\Gamma_2 =$  Concentración del soluto en la superficie en exceso a la del seno del líquido  $\times 10^{10}$  (g-mol/cm<sup>2</sup>).

$\Gamma_2/\Gamma_s =$  Fracción ocupada.

TABLA XX. Datos de varios parámetros fisicoquímicos determinados a las soluciones acuosas de propilenglicol.

No.OH	CONCENTRACION			$n_D$	D	$\gamma$	P	$\pi$	$\Gamma_2$	$\Gamma_2/\Gamma_s$
	% w/w	$C_2$	$N_2$							
1,422	100.0	1.36	1.000	1.3995	1.0362	35.89	179.52	36.08	5.371	0.916
750	49.0	0.67	0.186	1.3870	1.0372	45.04	71.88	26.92	4.944	0.843
650	42.6	0.58	0.150	1.3809	1.0337	47.02	67.60	24.95	4.826	0.823
500	33.0	0.45	0.105	1.3699	1.0267	49.91	62.30	22.06	4.583	0.782
400	26.5	0.35	0.080	1.3627	1.0216	52.32	59.40	19.65	4.347	0.741
250	16.8	0.22	0.046	1.3512	1.0132	57.04	56.00	14.93	3.768	0.643
100	6.8	0.09	0.017	1.3402	1.0048	63.66	53.40	8.31	2.460	0.419
50	3.4	0.05	0.008	1.3365	1.0025	66.74	52.70	5.23	1.680	0.287
10	0.7	0.01	0.002	1.3335	1.0006	70.43	52.40	1.54	0.436	0.074
0	0.0	0.00	0.000	1.3326	0.9970	71.97	52.60	0.00	0.000	0.000

No.OH = mg KOH/ml de solución.  
 $C_2 \times 10^2$  = g-mol/c.c.  
 $N_2$  = Fracción molar del soluto.  
 $n_D$  = Índice de refracción a 20°C.  
D = Gravedad específica.  
 $\gamma$  = Tensión superficial (dinas/cm).  
Los datos se reportan a 25°C.

P = Paracoro experimental.  
 $\pi$  = Presión superficial (dinas/cm)  
 $\Gamma_2$  = Concentración en exceso del soluto en la interfase  $\times 10^{10}$  (g-mol/cm).  
 $\Gamma_2/\Gamma_s$  = Fracción ocupada.  
 $\Gamma_s$  =  $\Gamma$  de saturación =  $5.862 \times 10^{-10}$ .

TABLA XXI. Datos de varios parámetros fisicoquímicos determinados a las soluciones acuosas de glicerina.

No.OH	CONCENTRACION			$n_D$	D	$\gamma$	P	$\pi$	$\Gamma_2$	$\Gamma_2/\Gamma_s$
	% w/w	$C_2$	$N_2$							
750	37.57	0.45	0.105	1.3806	1.0939	58.74	65.29	13.23	4.117	0.756
650	32.90	0.38	0.087	1.3745	1.0819	54.33	61.42	17.64	3.969	0.729
500	25.76	0.30	0.064	1.3653	1.0637	60.42	59.51	11.55	3.673	0.675
400	20.83	0.24	0.049	1.3589	1.0514	58.70	56.93	13.27	3.394	0.623
250	13.27	0.15	0.029	1.3491	1.0326	62.71	54.92	9.26	2.771	0.509
100	5.42	0.06	0.011	1.3397	1.0136	67.35	54.35	4.62	1.603	0.294
50	2.68	0.03	0.005	1.3364	1.0069	70.80	53.00	1.17	0.914	0.168
10	0.59	0.01	0.001	1.3346	1.0027	71.06	52.85	0.91	0.218	0.004
0	0.00	0.00	0.000	1.3326	0.9970	71.97	52.60	0.00	0.000	0.000

No.OH = mg KOH/ml de solución.

$C_2 \times 10^2 =$  g-mol/c.c.

$N_2 =$  Fracción molar del soluto.

$n_D =$  Índice de refracción a 20°C.

D = Gravedad específica.

$\gamma =$  Tensión superficial (dinas/cm).

Los datos se reportan a 25°C, a excepción

P = Paracoro experimental.

$\pi =$  Presión superficial (dinas/cm).

$\Gamma_2 =$  Concentración en exceso en la interfase  $\times 10^{10}$  (g-mol/cm<sup>2</sup>).

$\Gamma_2/\Gamma_s =$  Fracción ocupada.

$\Gamma_s =$   $\Gamma$  de saturación =  $5.4441 \times 10^{10}$ .

del índice de refracción.

TABLA XXII. Datos de varios parámetros fisicoquímicos determinados a las soluciones acuosas de n-butanol.

No.OH	CONCENTRACION			$n_D$	D	$\gamma$	P	$\pi$
	% w/w	C <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>					
613	100.00	1.09	1.000	1.3997	0.8101	24.19	202.58	47.78
50	6.67	0.09	0.017	1.3400	0.9889	25.84	43.23	46.13
10	1.32	0.02	0.003	1.3350	0.9974	43.68	46.86	28.29
0	0.00	0.00	0.000	1.3326	0.9970	71.97	52.58	0.00

TABLA XXIII. Datos de varios parámetros fisicoquímicos determinados a las soluciones acuosas de isobutanol.

No.OH	CONCENTRACION			$n_D$	D	$\gamma$	P	$\pi$
	% w/w	C <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>					
607	100.00	1.11	1.000	1.3957	0.8024	22.61	74.00	49.37
50	6.68	0.09	0.017	1.3409	0.9886	26.31	43.44	45.66
10	1.32	0.02	0.003	1.3352	0.9969	46.56	47.64	25.41
0	0.00	0.00	0.000	1.3326	0.9970	71.97	52.66	0.00

En ambas tablas, los datos se reportan a 25°C, con excepción del índice de refracción el cual se obtuvo a 20°C. -

TABLA XXIV. Datos de varios parámetros fisicoquímicos determinados a las soluciones acuosas de terbutanol.

No.OH	CONCENTRACION			$n_D$	D	$\gamma$	P	$\pi$	$\Gamma_2$	$\Gamma_2/\Gamma_s$
	% w/w	$C_2$	$N_2$							
592	100.00	1.06	1.000	-----*	0.7825	21.39	203.38	50.58	4.919	0.994
500	79.59	0.89	0.489	1.3843	0.8292	21.51	117.55	50.46	4.914	0.993
400	60.34	0.71	0.270	1.3780	0.8750	22.48	82.43	49.49	4.905	0.991
250	35.39	0.45	0.118	1.3655	0.9325	22.67	57.52	49.30	4.879	0.986
100	13.49	0.18	0.037	1.3475	0.9788	28.17	47.18	43.80	4.776	0.965
50	6.68	0.09	0.017	1.3402	0.9886	36.72	47.22	35.25	4.615	0.933
10	1.32	0.02	0.003	1.3347	0.9976	52.90	49.15	53.17	3.634	0.734
0	0.00	0.00	0.000	1.3326	0.9970	71.97	52.66	0.00	0.000	0.000

No.OH = mg KOH/ml de solución.

$C_2 \times 10^2 = \text{g-mol/c.c.}$

$N_2 = \text{Fracción molar del soluto.}$

$n_D = \text{Indice de refracción a } 20^\circ\text{C.}$

$D = \text{Gravedad específica.}$

$\gamma = \text{Tensión superficial (dinas/cm).}$

Los datos se reportan a  $25^\circ\text{C}$ , a excepción del índice de refracción.

\* No se pudo determinar pues se cristaliza en el aparato.

P = Paracoro experimental.

$\pi = \text{Presión superficial (dinas/cm).}$

$\Gamma_2 = \text{Concentración en exceso en la interfase } \times 10^{10} \text{ (g-mol/cm}^2\text{).}$

$\Gamma_2/\Gamma_s = \text{Fracción ocupada.}$

$\Gamma_s = \text{de saturación } = 4.9415 \times 10^{10}.$

tración en exceso del soluto en la superficie en el supuesto estado de saturación, comparativamente a la  $\Gamma_s$  derivada de la ecuación de Szyszkowski.

Al graficar esta fracción ocupada ( $\Gamma_2/\Gamma_s$ ) contra la concentración del soluto en el seno de la solución, como se observa en las figuras Nos. 16 y 17, donde también se delimitan las zonas correspondientes a inocuidad al músculo (blanco), a irritación leve (sombreado claro), irritación marcada (sombreado intermedio) y necrosis (sombreado oscuro), se encuentra que en la mayoría de los casos, a excepción del etilenglicol y del terbutanol, la irritación severa comienza a provocarse cuando se encuentra aproximadamente el 80% de la concentración en exceso en la interfase; en vista del interés que tiene esta zona (pues es donde se encuentra que el inyectable comienza a provocar necrosis un 50 % de las veces), se determinó la coárea que ocupa la molécula del soluto a estas concentraciones ( $\beta^*$ ), cantidad que se presenta para cada alcohol a la derecha de la gráfica correspondiente; lo relevante de estas coáreas "umbrales" es que para los monoalcoholes lineales como el metanol, etanol y propanol son 25.7, 28.14 y - 26.26 Å<sup>2</sup>/molécula, respectivamente, para los monoalcoholes ramificados como el isopropanol y terbutanol son 30.66 y 33.79 Å<sup>2</sup>/molécula y para los polialcoholes como el etilenglicol, propilenglicol y glicerina, 44.24, 38.2 y 40.33 Å<sup>2</sup>/molécula, respectivamente; parece pues que los alcoholes, según su categoría e independientemente de que las concentraciones probadas sean equiva-

Irritación Moderada    Irritación Severa    Necrosis.

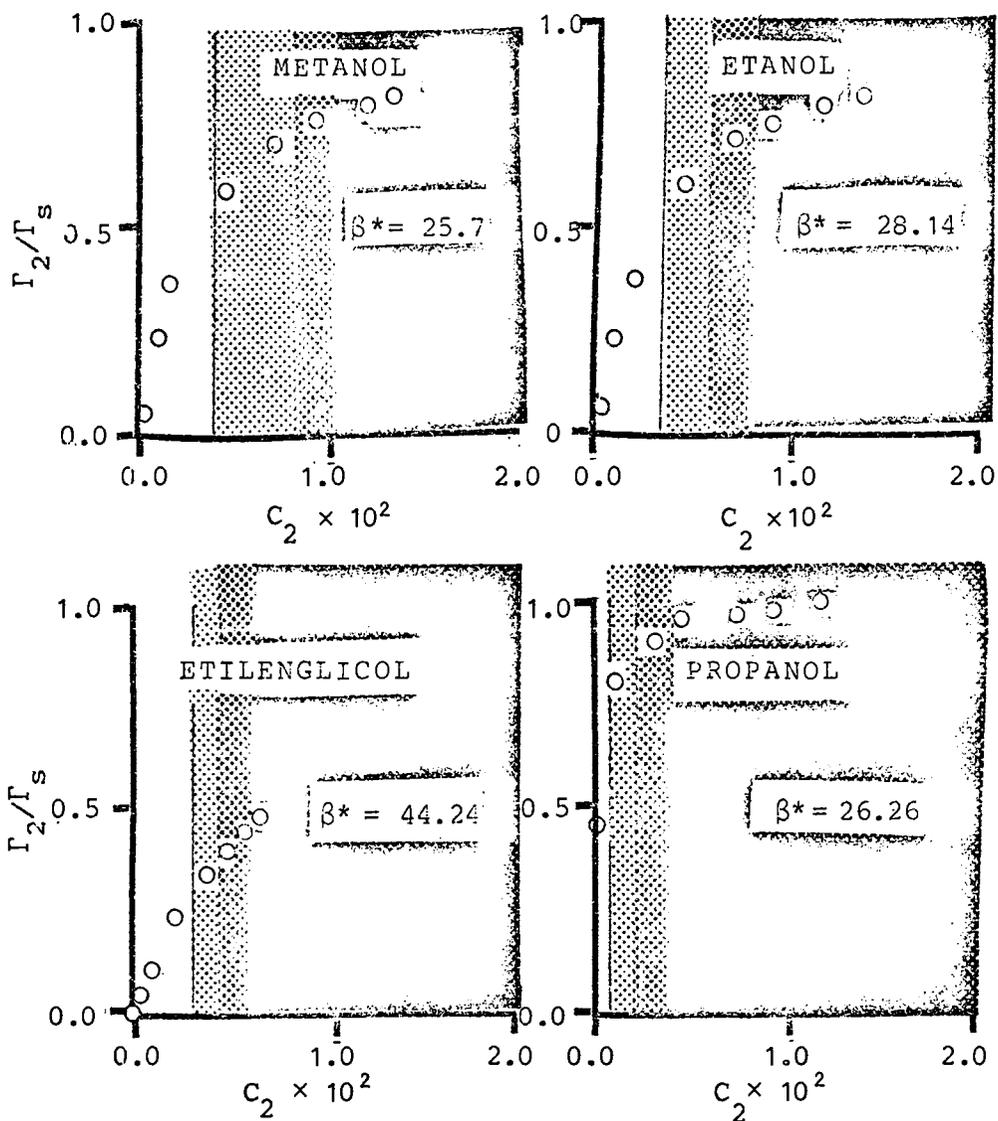


FIGURA 17. Gráfica de la fracción ocupada de la concentración en exceso del soluto en la superficie Vs. la concentración del mismo en el seno de la solución en g-mol/c.c.  $\beta^*$  es la coárea que ocupa la molécula cuando la solución comienza a producir irritación se vera, en  $\text{Å}^2/\text{molécula}$ .

Irritación Moderada.      Irritación Severa.      Necrosis.

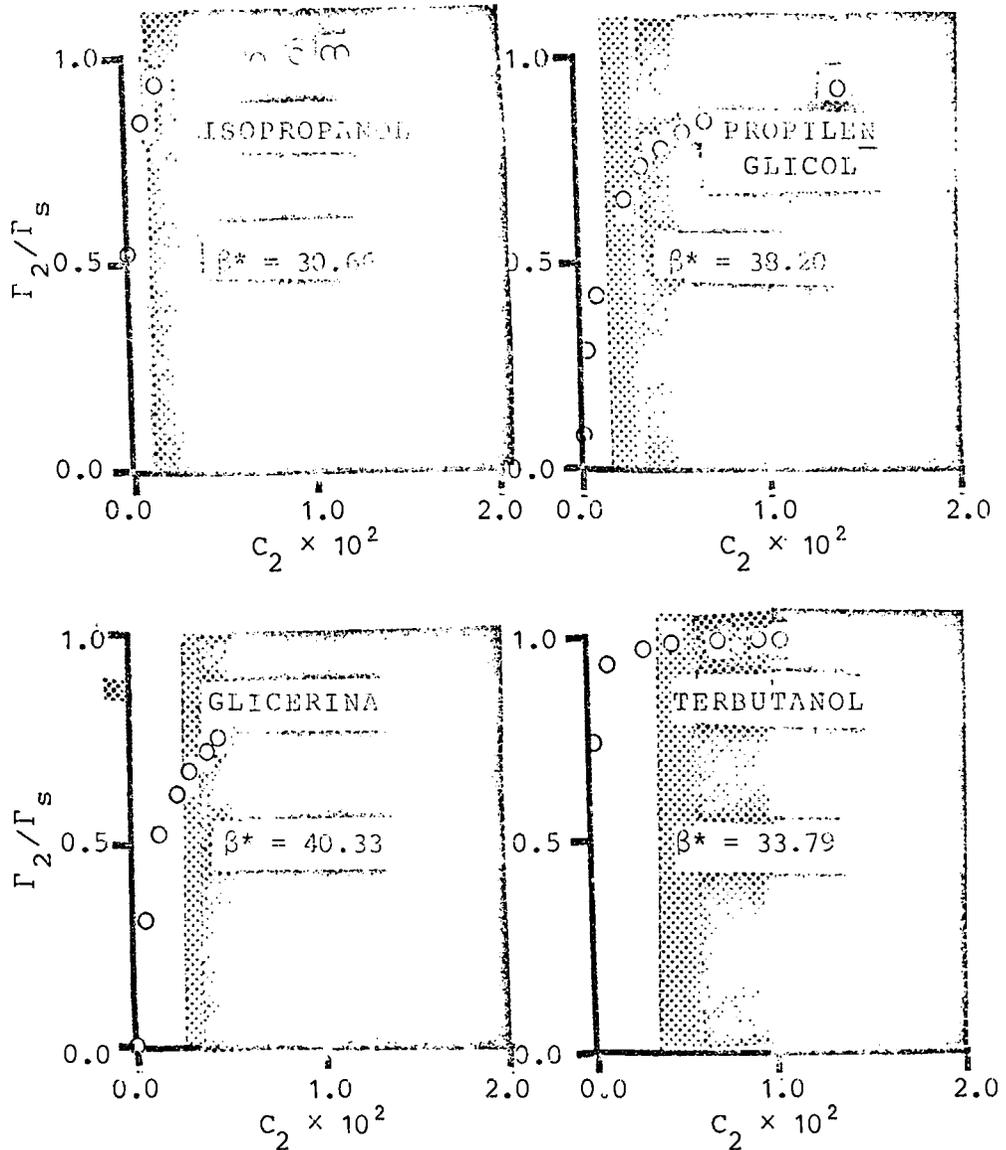


FIGURA 18. Gráfica de la fracción ocupada de la concentración en exceso del soluto en la superficie Vs. la concentración -- del mismo en el seno de la solución en g-mol/c.c.  $\beta^*$  es la co-área que ocupa la molécula cuando comienza a producir irritación severa,  $\text{Å}^2/\text{molécula}$ .

lentes en cuanto al número de hidroxilos por mililitro de la solución, necesitan una coárea dada para comenzar a provocar una irritación severa, lo que no es de extrañar dado el ordenamiento de la membrana celular, la cual puede afectarse de dos maneras:

1. Alteración de la estructura cuaternaria de las proteínas y, por consiguiente, desnaturalización de las mismas, debido a la interacción que provoca la cabeza polar de los alcoholes.
2. Debido a la penetración de la porción no polar, lipofílica, de los alcoholes en la bicapa de fosfolípidos que de manera ordenada se encuentran en la membrana, es lógico suponer que va a ocurrir una disrupción en este ordenamiento, con la consecuente alteración de la estructura, lo cual podría conducir a la ruptura de la membrana y lisis de la célula muscular.

En la tabla XXV se reúnen los datos obtenidos para varios parámetros fisiscoquímicos correspondientes a las soluciones acuosas de los diez alcoholes trabajados. En cuanto a la energía de adsorción, se observa que hay un aumento proporcional en la misma debido a los manejos matemáticos a que se sujetaron los datos, siendo la cantidad menor, en todos los casos la correspondiente a la isoterma  $\pi$  Vs.  $C_2$  y la mayor a la isoterma de Temkin. En cuanto a la concentración en exceso en la interfase ( $\Gamma_s$ ) en el estado de saturación, se observa que ésta disminuye conforme aumenta el peso molecular del alcohol y, por ende, su volumen de exclu-

TABLA XXV. Propiedades fisicoquímicas de los diversos alcoholes trabajados.

DISOLVENTE	$\Delta G_s^\circ$	$\Gamma_s$	$\beta$	A
METANOL	-4,167.5 <sup>1</sup> -4,255.4 <sup>2</sup> -4,625.3 <sup>3</sup>	9.16	18.1247	336.60
ETANOL	-4,541.8 -4,708.9 -5,307.9	8.30	20.0050	684.80
ETILENGLI- COL	-3,397.7 -3,378.6 -4,323.1	8.15	20.3800	146.05
PROPANOL	-5,326.9 -5,523.8 -5,091.9	7.07	23.5000	4,787.46
ISOPROPA- NOL	-5,373.2 -5,708.3 -6,231.1	5.90	28.1000	6,255.87
PROPILEN- GLICOL	-4,578.3 -4,734.9 -5,027.8	5.86	28.3250	803.52
GLICERINA	-3,990.0 -4,368.7 -4,882.8	5.44	30.5000	695.69
BUTANOL	-6,014.4			
ISOBUTA- NOL	-5,950.8			
TERBUTA- NOL	-5,771.8 -6,512.2 -7,114.1	4.94	33.5500	19,302.77

$\Delta G_s^\circ$  = Energía libre de adsorción (cal/mol).

$\Gamma_s$  = Concentración en exceso del soluto en la interfase en la saturación (g-mol/cm<sup>2</sup>).

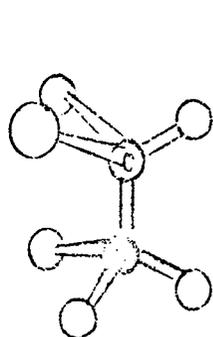
$\beta$  = Coárea que ocupa la molécula al alcanzar la saturación en la interfase (Å<sup>2</sup>/molécula).

A = Constante específica de capilaridad.

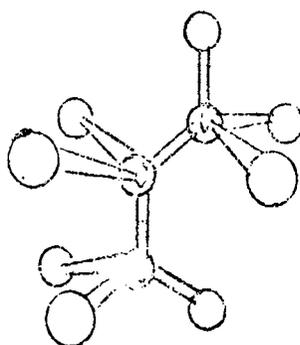
<sup>1</sup>  $\pi$  Vs. N<sub>2</sub>      <sup>2</sup>  $\pi/\ln N_2$  Vs.  $\pi$       <sup>3</sup>  $\pi^{1/2}$  Vs.  $\ln C_2$

si3n. En lo que respecta a la co3ra m3nima que ocupan las mol3culas del soluto en el estado de saturaci3n -- ( $\beta$ ), 3sta aumenta conforme se va complicando la estructura del alcohol; en las figuras Nos. 18, 19 y 20, se muestran las estructuras propuestas para los ocho alcoholes que se pudieron trabajar hasta determinar sus co3reas, las cuales se identifican m3s con las co3reas m3nimas encontradas: para el metanol la co3rea calculada es de  $14.73 \text{ \AA}^2/\text{mol3cula}$ , mucho menor a los  $18 \text{ \AA}^2$  calculados; lo 3nico que explica la diferencia es la presencia de fuerzas de repulsi3n entre las mol3culas, lo que impide que se empaquen totalmente. Con respecto al metanol el 3rea propuesta corresponde a la de una elipse y es de  $19-21 \text{ \AA}^2$ , muy parecida a la obtenida de  $20 \text{ \AA}^2$ . En el caso del etilenglicol, la estructura m3s probable es aquella que presenta los dos hidroxilos "anclados" hacia el seno de la soluci3n con un 3rea de exclusi3n de  $21.99 \text{ \AA}^2$ , correspondiente al 3rea de una elipse, similar a la encontrada de  $20.38 \text{ \AA}^2/\text{mol}$ . En cuanto al n-propanol se propone una co3rea correspondiente a una elipse de  $23.2 \text{ \AA}^2$ , muy cercana a los  $23.5 \text{ \AA}^2$  obtenidos en el estudio; para el isopropanol el 3rea calculada es de  $29.5$ , correspondiente a una circunferencia, cercana a los  $28.1 \text{ \AA}^2$  calculados. El propilenglicol presenta tres estructuras cuyas 3reas se asemejan a la encontrada de  $28.32 \text{ \AA}^2$ , como se muestra en la figura No.18, de las cuales la m3s probable es aquella que dirige los dos hidroxilos hacia la fase polar, quedando una configuraci3n completamente impedida de girar, cuya 3rea corresponde a una elipse de  $29.3 \text{ \AA}^2$ . En lo que respecta a la glicerina, hay tres -

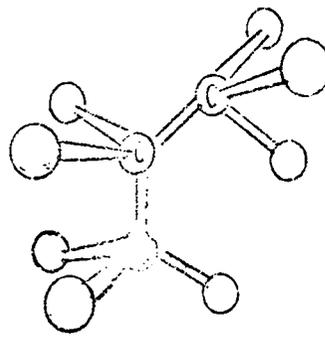
FIGURA No. 19. Estructura probable de los diferentes alcoholes utilizados, en la interface líquido-vapor.



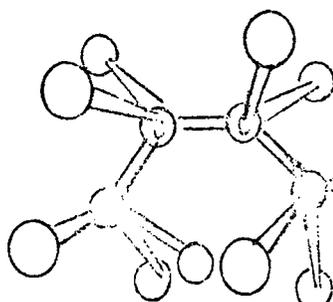
M E T A N O ' L  
A = 14.73 Å<sup>2</sup>/molécula  
Circunferencia



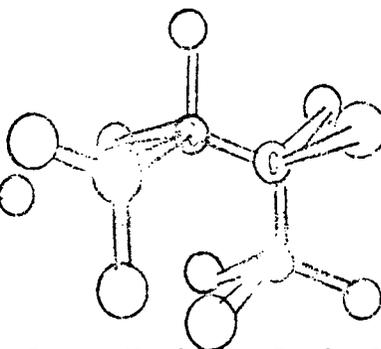
E T A N O L  
A = 21.7 Å<sup>2</sup>/mol.  
Elipse



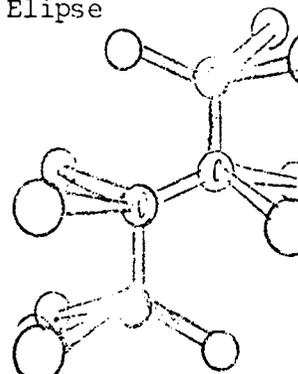
A = 19.55 Å<sup>2</sup>/mol.  
Elipse



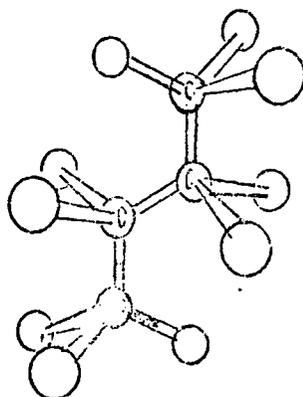
E T I L E N G L I C O L  
A = 21.99 Å<sup>2</sup>/mol.  
Elipse



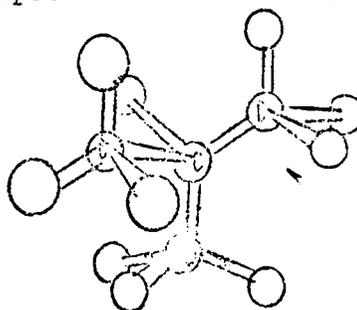
A = 22.53 Å<sup>2</sup>/mol.  
Elipse



A = 21.68 Å<sup>2</sup>/mol.  
Elipse

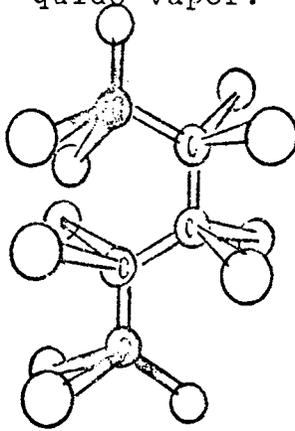


P R O P A N O L  
A = 23.19 Å<sup>2</sup>/mol.  
Elipse

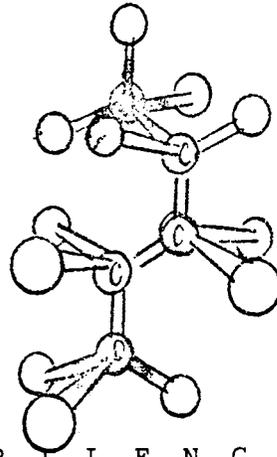


I S O P R O P A N O L  
A = 29.46 Å<sup>2</sup>/mol.  
Circunferencia.

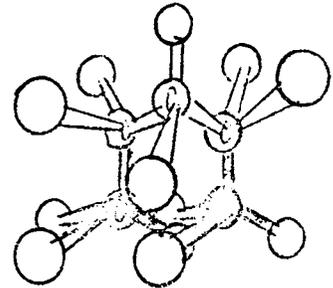
FIGURA No. 20. Estructura probable de los diferentes alcoholes utilizados en la interface líquido-vapor.



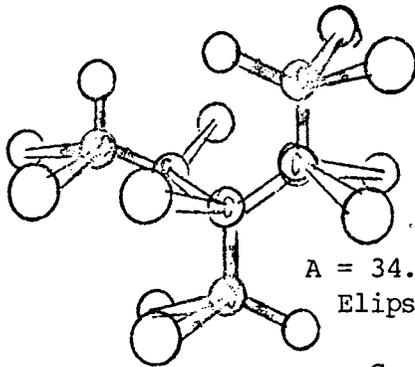
P R O P  
A = 28.15 Å<sup>2</sup>/mol.  
Elipse



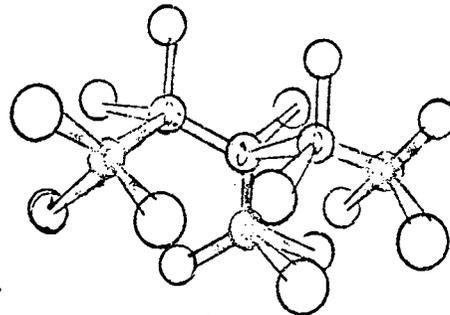
P I L E N G L I C O L  
A = 27.24 Å<sup>2</sup>/mol.  
Elipse



A = 29.29 Å<sup>2</sup>/mol.  
Elipse

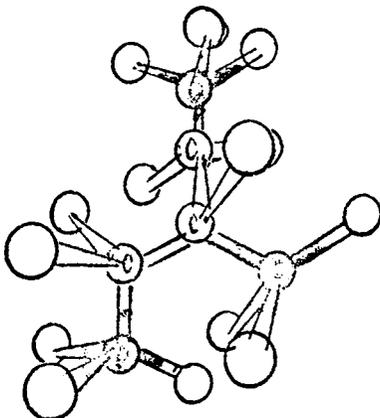


A = 34.16 Å<sup>2</sup>/mol.  
Elipse

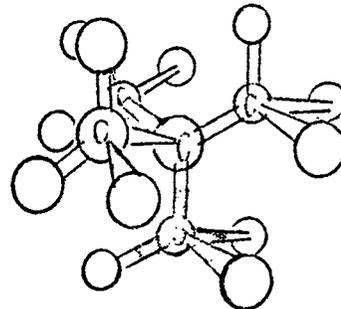


A = 33.12 Å<sup>2</sup>/mol. Elipse

G L I C E R I N A



G L I C E R I N A  
A = 29.28 Å<sup>2</sup>/mol.  
Elipse.



T E R B U T A N O L  
A = 31.92 Å<sup>2</sup>/mol.  
Circunferencia.

estructuras probables, en las cuales dos hidroxilos se encuentran dirigidos hacia la fase polar, correspondiendo, el área promedio, a la de una elipse de  $30 \text{ \AA}^2$ . En el caso del terbutanol, sólo puede ocupar el área de una circunferencia de  $31.9 \text{ \AA}^2$ , similar a los  $33.55 \text{ \AA}^2$  obtenidos en el estudio.

### 3. IRRITACION PROVOCADA POR PRODUCTOS PARENTERALES COMERCIALES AL APLICARSE POR VIA INTRADERMICA E INTRAMUSCULAR.

Los productos comerciales se inyectaron por vía intradérmica en volúmenes constantes de 0.3 ml, preparando el inyectable según las indicaciones para su uso en humanos e independientemente del volumen final del mismo; se utilizó el azul de Evans por vía i.v. como revelador de la lesión. A continuación se describen los resultados obtenidos, agrupando los medicamentos según su actividad farmacológica.

TABLA XXVI. Sales de la penicilina y derivados de la misma.

PENICILINA G SODICA CRISTALINA Y G PROCAINICA CRISTALINA. Esta combinación, independientemente de la dosificación, no provoca ninguna alteración del tejido, clasificándosele como inocua; este dato es acorde con la teoría del número de hidroxilo pues, según su constitución química, éste debe ser cero.

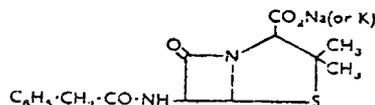
PENICILINA G SODICA CRISTALINA. Las dos marcas comerciales probadas provocaron necrosis (!!); es de hacerse notar que este fármaco se presenta en solución y --

TABLA XXVI. Pruebas de irritación intradérmica para la Penicilina y algunos de sus derivados administrados en la forma y dosificación de algunos productos comerciales.

PENICILINA G SODICA CRISTALINA

Y

PENICILINA G PROCAINICA CRISTALINA



MARCA	CONCENTRACION	PRESENTACION	FORMULACION	IRRITACION i.d. PROMEDIO	CATEGORIA DEL IRRITANTE
I	400,000 U/2ml	Suspensión	Reg. Citratos 6 mg Lecitina 3 mg, Povidona 1 mg, CMC 0.5 mg, metilparaben 1.2 mg, propilparaben - 0.14 mg.	0.0	Inocuo
II	400,000 U/2ml	Suspensión		0.5	Inocuo
III	800,000 U/5ml	Suspensión		0.5	Inocuo
IV	800,000 U/2ml	Suspensión		0.2	Inocuo
PENICILINA G SODICA CRISTALINA					
I	1000,000 U/2ml	<u>Solución</u>	Regulador de citratos 28 mg (no más de 0.92 mg del ác. citr)	16.0 !!!	Necrosante
II	1000,000 U/2ml	<u>Solución</u>		16.0 !!!	Necrosante
PENICILINA BENETAMINA, G PROCAINICA Y G SODICA					
I	1250,000 U/2ml	Suspensión	Similar a la G Na y procaínica en I.	0.5	Inocuo
PENICILINA G BENZATINICA					
I	1200,000 U/5ml	Suspensión	Similar a I.	0.6	Inocuo

que sólo lleva un regulador de pH de citratos o ningún aditivo, disparándose completamente de lo esperado por la ausencia total de hidroxilos en la molécula; comparando con el producto anterior en el cual las marcas I y II llevan 100,000 U de este fármaco y la III y IV -- 200,000 U, se prevé una dependencia de la irritación -- con respecto a la concentración de la penicilina G sódica cristalina pues este producto contiene 1 000,000 U, pudiendo deberse también a una disminución de la solubilidad de esta última pues los productos anteriormente discutidos se presentan como suspensiones.

PENICILINA BENETAMINA, G PROCAÍNICA Y G SODICA. Inocua al tejido a pesar de que su concentración se eleva a - 1 250,000 U.

PENICILINA G BENZATINICA. No provoca reacción discernible, siendo su concentración de 1 200,000 U. Este resultado concuerda con aquellos reportados en la literatura, pues Klein (1973) reporta que al aplicarse este producto a 123 niños cuyas edades fluctuaban entre uno y siete días de nacidos, ninguno presentó complicaciones en el sitio de la inyección, no pudiendo detectarse eritema o enduración.

Aunque en el presente estudio no se probó la mezcla de Penicilina benzatínica 600,000 U, P procaínica 300,000 U y P G potásica 300,000 U, es interesante informar que Darby, 1973, reporta un caso de necrosis en un niño de un año de edad.

Russell, 1976, en su libro intitulado "Drug E---ffects in Hospitalized Patients", intenta efectuar un

análisis imparcial de las reacciones secundarias percibidas en, aproximadamente, 20,000 pacientes admitidos en el Hospital Lemuel Shattuck, para un número bastante grande de medicamentos; con respecto a los productos parenterales entre las reacciones secundarias aparecen las reacciones locales y complicaciones en el sitio de la inyección, aunque sin especificar cuántos casos se encontraron por vía intravenosa y cuántos por vía intramuscular, sin describir el tipo de complicación (por ejemplo, endurecimiento, eritema, daño a los nervios, necrosis, abscesos estériles, gangrena, flebitis, etc.); independientemente de la generalización en la que cae y haciendo notar que éste no era el propósito fundamental (el de las reacciones locales), es interesante analizar sus resultados: En el caso de la Penicilina G reporta que de 1,073 pacientes que recibieron este medicamento por vía i.v. e i.m. el 1.58% presentó complicaciones en el sitio de la inyección; para la penicilina G procaínica de 1,728 pacientes, todos por vía i.m. sólo el 0.174 % tuvo complicaciones locales; como se verá posteriormente al analizar las reacciones provocadas por otros fármacos, realmente la incidencia de reacciones secundarias para las penicilinas es muy baja, elevándose un poco en el caso de la penicilina G al ser aplicada por vía i.m. e i.v. (en este último caso sólo pueden suministrarse soluciones) por lo que es posible que se estén percibiendo las lesiones provocadas por la penicilina soluble(?). Ballard, 1968, reporta que la penicilina y sus sales se asocian frecuentemente a complicaciones locales severas después de la inyección i.m., aunque aquí se debe ver que tal vez --

sea el fármaco que más se haya utilizado parenteralmente y el más antiguo en su uso. En la fotografía I se observa, en forma comparativa, la necrosis causada por la Penicilina (P) G sódica cristalina (2,1 con la notación matricial), comparada con las otras cinco suspensiones (2,2 a 2,4 y 3,1 y 3,2) declaradas como inocuas.

TABLA XXVII. Ampicilina y sus derivados.

AMPICILINA SODICA. Completamente inocua a los tejidos, de acuerdo a lo esperado pues su número de hidroxilo es cero, independientemente de la marca y de la concentración de la misma, hecho plenamente comprobado por vía i.m. y examen histopatológico; foto I (3,3) y (3,4).

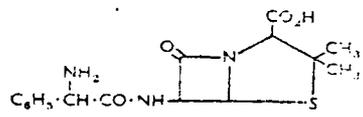
HFTACILINA POTASICA. No se encuentra reacción local -- discernible a pesar del aumento en concentración; ver fotografía I zona 4,3.

AMPICILINA SODICA + CLORHIDRATO DE BROMHEXINA. Esta solución provoca necrosis (!!), como puede observarse en la fotografía I zona (4,2); este producto también se probó por vía i.m. reportándose los resultados en la tabla XXXII. La solubilidad del clorhidrato de bromhexina es precisamente de 2 mg/ml y al adicionar 500 mg de ampicilina sódica (equivalentes a la base), es comprensible que haya una disminución en la solubilidad y que se deban utilizar disolventes no acuosos, tal vez del tipo polialcohol (?). Foto I (4,1).

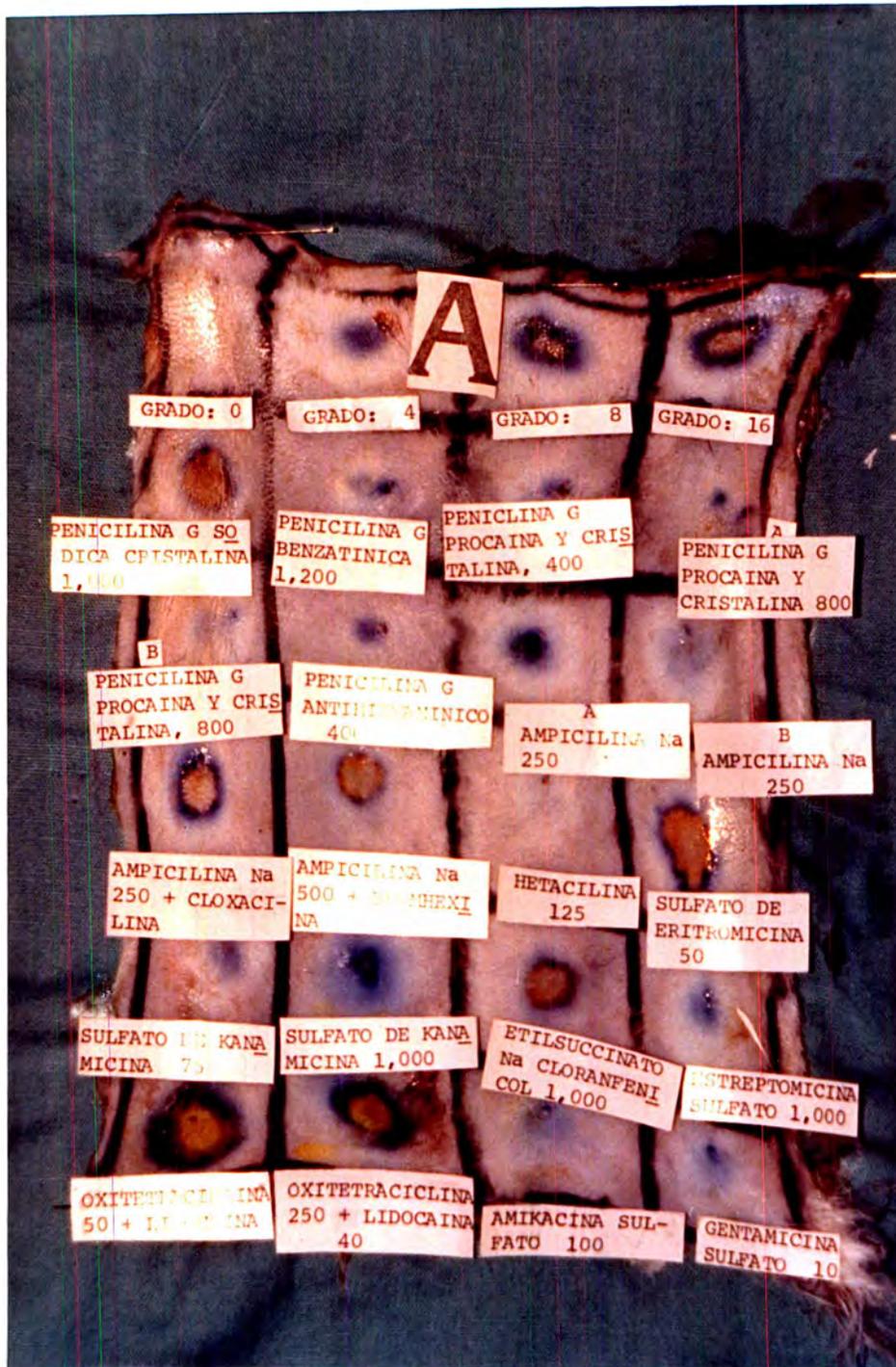
AMPICILINA SODICA + CLOXACILINA SODICA. Esta combinación también es necrosante como se observa en la fotografía I (4,2). El poder necrosante de estos dos últimos medicamentos también se estudió por vía intramuscular, como se discute más adelante.

TABLA XXVII. Pruebas de irritación intradérmica para la Ampicilina y algunos de sus derivados, administrados en la forma y dosificación de varios productos comerciales.

AMPICILINA SODICA



MARCA	CONCENTRACION	PRESENTACION	FORMULACION	IRRITACION i.d. PROMEDIO	CATEGORIA DEL IRRITANTE
I	250.0 mg/2.0ml	Solución	Agua para inyectables.	0.3	Inocuo
II	250.0 mg/2.0ml	Solución	"	0.5	Inocuo
III	250.0 mg/2.0ml	Solución	"	0.7	Inocuo
HETACILINA POTASICA					
I	125.0 mg/2.0ml	Solución	"	0.5	Inocuo
II	250.0 mg/2.0ml	Solución	"	0.0	Inocuo
AMPICILINA SODICA Y CLORHIDRATO DE BROMHEXINA					
I	500.0 mg/2.0ml 4.0 mg/2.0ml	Solución	-----	16.0	Necrosante
AMPICILINA SODICA Y CLOXACILINA SODICA					
I	250.0 mg/2.0ml 250.0 mg/2.0ml	Solución	-----	16.0	Necrosante



FOTOGRAFIA 1. Raciones locales observadas para diversos antibióticos, después de la aplicación i.d. del fármaco.

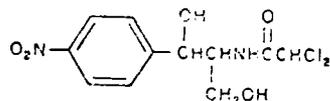
En supuesta contradicción para lo antes expuesto de la Ampicilina sódica, Ballard en 1968 reporta que - su aplicación en humanos provoca un dolor severo; aquí se debe hacer mención que el dolor que se puede provocar al inyectar procede de tres fuentes: a) cutáneo, que se origina por la estimulación de los receptores sensoriales que se encuentran en la piel, ya sea por la introducción de la aguja o por los antisépticos utilizados; b) subcutáneo, que se produce al dispersar el líquido a inyectar por el recorrido de la aguja y que éste sea hipotónico o irritante; estos dos tipos de dolor son inmediatos al acto de inyectar; c) intramuscular; en contraste con la piel, el tejido muscular normal es prácticamente insensible a la inserción de la aguja; sin embargo, se pueden tocar zonas "blancos" hipersensibles, las cuales se pueden estimular por presión, palpación o la inserción de la aguja produciendo un dolor inmediato; el dolor retardado puede ser indicativo de un proceso inflamatorio. Ciertos autores -- han tratado de correlacionar el dolor declarado por -- los pacientes con el poder irritante de los medicamentos inyectados, sin poder llegar a una conclusión definitiva. Russell, 1976, reporta que al haberse aplicado este fármaco a 1,336 pacientes por vía i.m. e i.v., 9 (el 0.674%) presentaron complicaciones en el sitio - de la inyección sin especificar la vía.

TABLA XXVIII. Antibióticos misceláneos.

ETILSUCCINATO SODICO DE CLORANFENICOL. Se encontró que es necrosante en el 100% de los casos; su número de hi

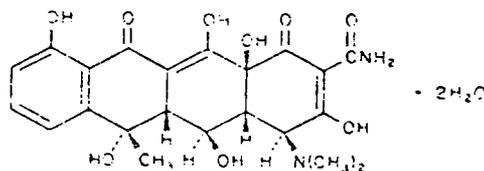
TABLA XXVIII. Pruebas de irritación intradérmica para algunos antibióticos, administrados en la forma y dosificación de algunos productos comerciales.

SUCCINATO SODICO DE CLORANFENICOL



MARCA	CONCENTRACION	PRESENTACION	FORMULACION	NUMERO DE HIDROXILO	IRRITACION PROMEDIO	CATEGORIA
I	1.0 g/5 ml	Solución	Alcohol bencílico y agua.	46	16	Necrosante

TERRAMICINA



I	50 mg/ml	Solución	Lidocaina 2%, sulfóxilato Form.Na 0.5%,	34	16	Necrosante
I	100 mg/ml	Solución	Glic.monoetanolamina 1-4%, ác. cítr., ga-	68	16	Necrosante
I	250 mg/ml	Solución	lato de propilo, propilenglicol 60-80%, agua, c.s.p.	169	16	Necrosante

ETILSUCCINATO DE ERITROMICINA

I	50 mg/ml	Solución	Butilaminobenzoato - 2%, alcohol bencílico 9 mg, Polietilenglicol, c.s.p.	15	16	Necrosante
---	----------	----------	---	----	----	------------

RIFAMPICINA SODICA

I	250 mg/ 3 ml	Solución	Ac. ascórbico, Lidocaina HCl, agua.	28	2	Inocuo
---	--------------	----------	-------------------------------------	----	---	--------

droxilo es de 46, el cual no justifica la reacción obtenida, la cual puede deberse al contenido de alcohol bencílico que se utiliza en su preparación (Abbott, -- 1969); se ha declarado que los pacientes se quejan de dolor en el sitio de la inyección intramuscular y que, al repetirse ésta, causa reacciones inflamatorias (Martindale, 1978) y Ballard (1968) lo coloca en la lista de fármacos relacionados frecuentemente con complicaciones severas en el sitio de la inyección.

TERRAMICINA. Este producto, independientemente de la concentración y del número de hidroxilo del fármaco, - causa necrosis; según revisión del PDR, 197 , la solución lleva del 60 al 80% de propilenglicol; concentración suficiente para provocar la necrosis encontrada, cuyo número de hidroxilo es alrededor de 1,000. La lesión se observa en la fotografía I zonas (6,1) y (6, - 2) y si se compara con la lesión producida por el patrón de propilenglicol (PG) al 50% que produce el grado 16, se observa que el área es prácticamente el do-  
ble; este producto se probó también por vía i.m. como se reporta más adelante. Ballard, 1968, reporta que - este producto se tolera bien en la primera aplicación pero que las aplicaciones subsecuentes, si se hacen en lapsos menores de 24 horas, producen una sensación desagradable un dolor persistente; en general los derivadados de la tetraciclina se han clasificado como fárma--cos que producen complicaciones locales severas; Ru---sell reporta que de 115 pacientes que recibieron te--rramicina por vías diferentes a la oral, encontró el - 0.4% de complicaciones en el sitio de la inyección, --sin especificar en cuántos casos se administró parente

ralmente; sin embargo, el fabricante norteamericano -- del producto, declara en el PDR que los niveles plasmáticos obtenidos por vía intramuscular son bastante menores que aquellos logrados por la vía oral y recomienda que la aplicación intramuscular debe efectuarse sólo en aquellos casos en que el paciente esté impedido de aceptarla por otra vía y que, en cuanto haya cesado este impedimento, deberá cambiarse a la administración oral (PDR, 197 ).

ETILSUCCINATO DE ERITROMICINA. La solución provoca necrosis por vía i.d., a pesar de su número de hidroxilo bajo; esta reacción se explicaría al saber que la formulación lleva polietilenglicol y alcohol bencílico; - Russell, 1976, declara que de 71 pacientes que recibieron eritromicinas (sin hacer mención de alguna sal en específico) por otras vías diferentes de la oral, 19 - por vía intravenosa, 4 tuvieron complicaciones locales (5.63%), lo que hace significativa la cifra; Ballard - clasifica este fármaco como muy relacionado con las -- complicaciones locales severas reportadas. Fotografía I zona (4, 4).

RIFAMPICINA SODICA. Completamente inocua por esta vía, como se observa en la fotografía III zona (2, 4).

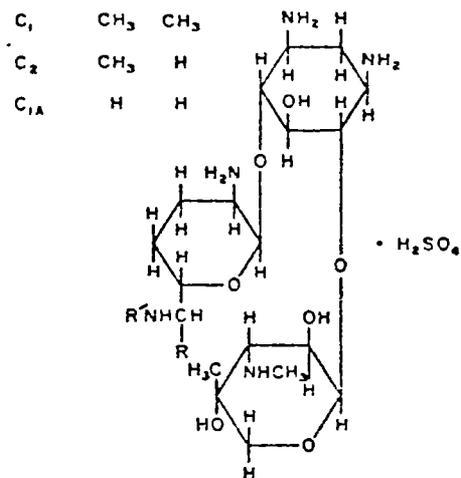
TABLA XXIX. Aminoglucósidos.

SULFATO DE GENTAMICINA. La reacción que provoca es dependiente de la concentración, como se puede comprobar en la fotografía II zonas (1,3-7); las concentraciones probadas fueron hasta un 7.5%.

SULFATO DE SISOMICINA. También se observa una cierta -

nistrados en la forma y dosificación de algunos productos comerciales.

SULFATO DE GENTAMICINA

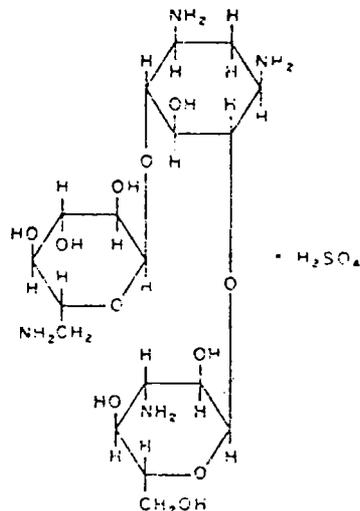


MARCA	CONCENTRACION	PRESENTACION	FORMULACION	NUMERO DE HIDROXILO	IRRITACION PROMEDIO	CATEGORIA
I	4mg/2 ml	Solución	Metilparaben 0.18%	0.7	0.5	Inocuo
I	20mg/2 ml	Solución	Propilparabeno 0.02%	3.2	1.5	Inocuo
II	10mg/1 ml	Solución	Bisulfito de Na 0.3%	3.2	1.2	Inocuo
I	40mg/1 ml	Solución	Edetato disódico 0.1%	12.6	4.0	Irr.Moder.
I	80mg/2 ml	Solución	Agua, c.s.p.	12.6	4.0	Irr.Moder.
I	160mg/2 ml	Solución		25.3	6.7	Irr.Moder.
III	150mg/2 ml	Solución		23.0	4.5	Irr.Moder.

SULFATO DE SISOMICINA

I	10mg/1 ml	Solución	- - - - -	3.8	0.7	Inocuo
I	20mg/2 ml	Solución		3.8	1.3	Inocuo
I	50mg/2 ml	Solución		9.4	2.7	Inocuo
I	75mg/5 ml	Solución		5.6	2.7	Inocuo

SULFATO DE KANAMICINA

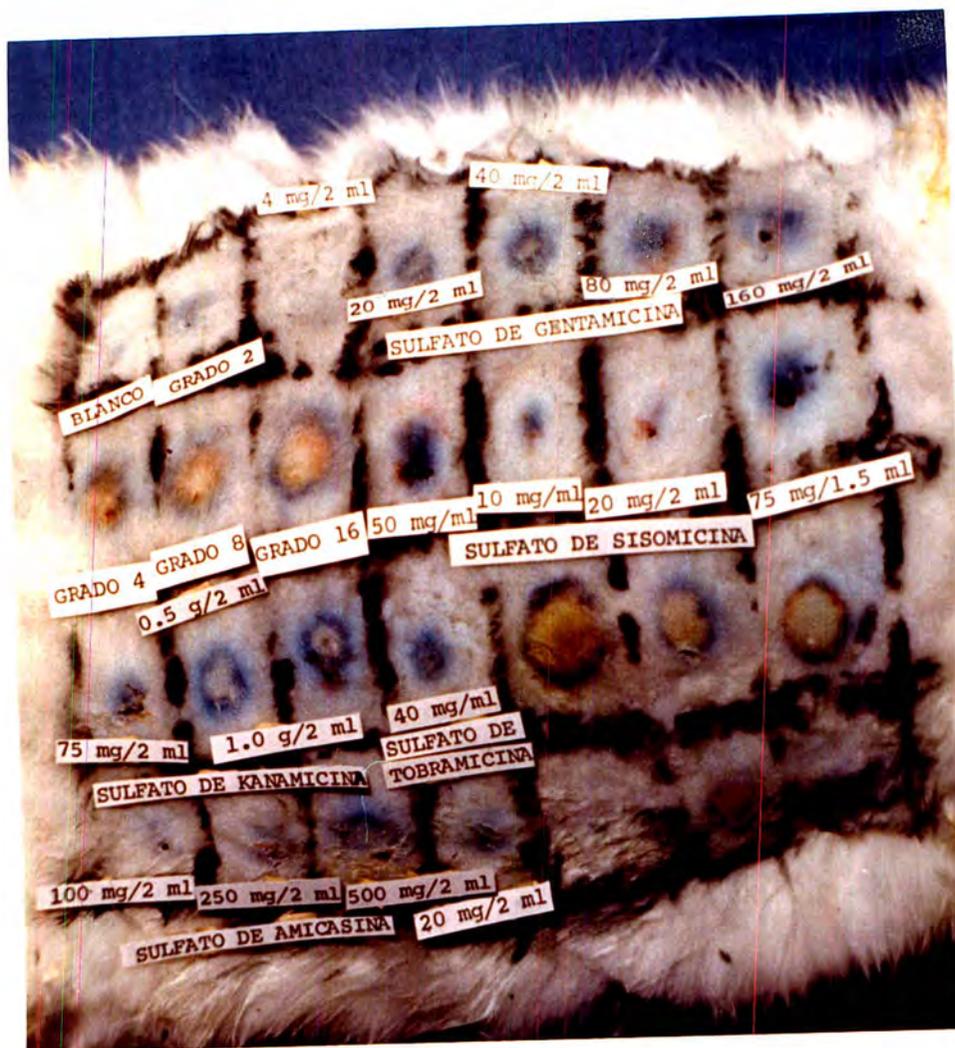


MARCA	CONCENTRACION	PRESENTACION	FORMULACION	NUMERO DE HIDROXILO	IRRITACION PROMEDIO	CATEGORIA
I	75 mg/2ml	Solución	Citrato de Na, pre-servativos, agua pa	31	1.5	Inocuo
I	0.5 g/2ml	Solución	ra inyectables.	216	6.7	Irr.Moderado
I	1.0 g/2ml	Solución		432	8.0	Irr.Severo

SULFATO DE TOBRAMICINA

I	20 mg/2ml	Solución	Fenol 5 mg, NaHSO <sub>3</sub>	6	4.0	Irr.Moderado
I	40 mg/1ml	Solución	3.2 mg, edetato de sodio 0.1 mg, H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> o NaOH para ajuste de pH.	24	6.0	Irr.Moderado





FOTOGRAFIA II. Reacciones locales observadas para varios aminogluco-sidos, después de su administración por vía i.d. y el - revelado de la lesión con azul de Evans por vía i.v.

dependencia de la irritación en la concentración, aunque el producto se clasifica como inocuo en toda la gama de concentraciones probadas, como se observa en la fotografía II zonas (2,4-7).

SULFATO DE KANAMICINA. La dependencia antes dicha se hace más notoria pues en un número de hidroxilo de 216 la reacción fue de irritación moderada, mientras que - al aumentar el número de hidroxilo a 432, la irritación fue severa, Foto II zonas (3,1-3); Russell, 1976, reporta que de 258 pacientes que recibieron este fármaco por vía i.m. e i.v., 13 presentaron complicaciones locales severas (el 6%).

SULFATO DE TOBRAMICINA. A pesar del número de hidroxilo tan bajo, está clasificado como irritante moderado, pudiendo ésto deberse a que en su formulación lleva fenol; al aumento en la concentración hay un aumento aparente en la irritación promedio.

SULFATO DE AMIKACINA. Dependencia de la irritación en la concentración del fármaco pues al aumentar el número de hidroxilo, aumenta el grado promedio de irritación, aunque sin dejar de ser irritante moderado que, farmacéuticamente sería pasable.

SULFATO DE ESTREPTOMICINA. Se clasificó como irritante severo, cosa que va acorde con el número de hidroxilo alto de la solución (335), además de llevar fenol en su formulación. Foto I zona (5,4); Ballard, 1968, reporta que hay una alta correlación de complicaciones severas con la aplicación de este fármaco y Russell, - 1976, reporta que de 334 pacientes que recibieron el -

fármaco por vía intramuscular se presentaron 4 complicaciones en el sitio de aplicación (31 1.2%)

TABLA XXX. Anticonvulsivantes.

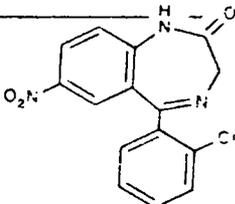
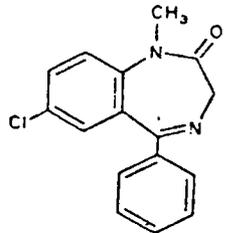
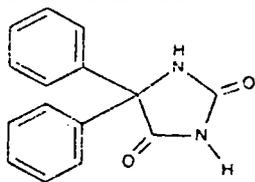
LACTATO DE BIPERIDEN. Este medicamento es de la línea veterinaria y quedó clasificado como inocuo a los tejidos.

CLONAZEPAM. Solución necrosante, fórmula desconocida, no se encontraron reportes previos.

DIAZEPAM. Solución necrosante aunque su número de hidroxilo es cero; su formulación lleva el 40% de Propilenglicol, 10% de alcohol etílico y 1.5% de alcohol --bencílico, combinación que tiene un número de hidroxilo de 793.23, suficiente para provocar la necrosis; Tuttle, 1977, reporta que los niveles séricos alcanzados por vía i.m. son menores que aquellos logrados por la vía oral, declarando lo mismo Langlest, 1978, Hillestad 1974 y Gamble, 1975, pudiendo ésto desberse a una disminución de la biodisponibilidad debida a la irritación causada en el sitio del depósito.

DIFENILHIDANTOINA. La solución es necrosante, siendo la formulación, sustancialmente la misma que la del --Diazepam, siendo la causa de la reacción observada; Russell, 1976, reporta que al administrarse este fármaco a 340 pacientes, por vía i.v. e i.m., 2 presentaron --reacciones locales (el 0.586%). También hay reportes de que su biodisponibilidad por vía i.m. es sustancialmente menor que por vía oral ( Tuttle, 1977, Kostenbauer, 1975, Baldwin, 1973 y Waldir, 1976), formándose un depósito en el sitio de la inyección donde se preci

TABLA XXX. Pruebas de irritación intradérmica para algunos anticonvulsivantes, administrados en la forma y dosificación de algunos productos comerciales.

LACTATO DE BIPERIDEN					
MARCA	CONCENTRACION	PRESENTACION	FORMULACION	IRRITACION i.d.PROMEDIO	CATEGORIA DEL IRRITANTE
I	5 mg/1 ml	Solución	-----	2.7	Inocuo
CLONAZEPAM					
					
I	1 mg/1 ml	Solución	-----	16.0	Necrosante
DIAZEPAM					
					
I	10 mg/2 ml	Solución	Propilenglicol 40%, Alcohol etílico 10%, alcohol bencílico 1.5%, Reg. de benzoatos, agua.	16.0	Necrosante
DIFENILHIDANTOINA					
					
I	250 mg/5 ml	Solución	Propilenglicol 40%, etanol 10%, ajuste pH a 11-12, agua.	16.0	Necrosante

pita el fármaco y se disuelve (en varios ciclos), obteniéndose niveles plasmáticos hasta por 4 y 5 días; para este fármaco se han fotografiado, en músculo de conejo, los cristales formados por precipitación del mismo, al cambio brusco de un pH 11-12 de la formulación al pH de los líquidos biológicos (

TABLA XXXI. Analgésicos, antipiréticos y antirreumáticos.

ACETIL SALICILATO DE LISINA. Inocuo al músculo.

FOSFATO SODICO DE DEXAMETASONA. Inocuo al músculo.

DIMETILPIRAZOLONA. Necrosante.

DIPIRONA SODICA. Necrosante; Russell, 1976, reporta -- que inyectada i.m. a 42 pacientes, uno tuvo reacción local (el 2.38%).

FENIL-DIMETILPIRAZOLONA-METILAMINOSULFONATO DE SODIO. Irritante severo.

FENILBUTAZONA SODICA. Necrosante.

Aquí cabe comentar que el grupo de las fenilbutazonas es muy irritante a los tejidos, no habiéndose encontrado mayor referencia en la literatura, que permita el discutir acerca de las fuentes de esta reacción.

FLUMETAZONA. Inocuo.

SUCCINATO SODICO DE HIDROCORTISONA. A pesar de su bajo número de hidroxilo, se encuentra que al aumentar la concentración la irritación aumenta desde ser moderada hasta necrosis, no encontrándose reportes previos de estas reacciones.

TABLA XXXI. Pruebas de irritación intradérmica para algunos analgésicos, anti-  
réticos y antirreumáticos, en la forma y dosificación de varios productos comer-  
ciales.

ACETIL SALICILATO DE LISINA						
MARCA	CONCENTRACION	PRESENTACION	FORMULACION	NUMERO DE HIDROXILO	IRRITACION PROMEDIO	CATEGORIA
I	500 mg/1 ml	Solución	- - - - -	0	3.0	Inocuo
FOSFATO SODICO DE DEXAMETASONA						
I	4 mg/1 ml	Suspensión	Creatinina 8 mg, Ci- trato Na 10 mg, --- NaOH, NaHSO <sub>3</sub> 1 mg, Metilparaben 1.5 mg, Propilparaben 0.2 mg, Agua, c.s.p.	6	2.0	Inocuo
DIMETILPIRAZOLONA						
I	1.0 g/2.0 ml	Solución	- - - - -	-	13.3	Necrosante
I	2.5 g/2.5 ml	Solución	- - - - -	-	16.0	Necrosante
DIPIRONA SODICA						
I	1.0 g/2.0 ml	Solución	- - - - -	-	16.0	Necrosante

TABLA XXXI. Continúa...

FENIL-DIMETILPIRAZOLONA-METIL AMINOSULFONATO DE SODIO						
MARCA	CONCENTRACION	PRESENTACION	FORMULACION	NUMERO DE HIDROMILO	IRRITACION PROMEDIO	CATEGORIA
I	1.0g/2 ml	Solución	- - - - -	--	8.0	Irrit. Severo
FENILBUTAZONA SODICA						
I	500 mg/3 ml	Solución	- - - - -	0.0	16.0	Necrosante
FLUMETAZONA						
I	100 mg/1 ml	Solución	- - - - -	54.5	2.0	Inocuo
SUCCINATO SODICO DE HIDROCORTISONA						
I	100 mg/2 ml	Solución	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 0.8 mg, Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> 8.76 mg, agua, alc. bencílico 10 mg.	11.5	4.7	Irrit. Moder.
I	500 mg/4 ml	Solución	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 4 mg, Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> 44 mg, alcohol bencílico 20 mg, agua.	28.9	13.3	Necrosante
II	500 mg/4 ml	Solución	"	28.9	13.3	Necrosante

ANESTESICOS, HIPNOTICOS Y SEDANTES.

BARBITURICOS.

PENTOBARBITAL SODICO. Es necrosante el 100% de las veces; para la que suscribe, este es un ejemplo clásico de irritación provocada por los disolventes no acuosos pues Lachman (1970) declara que la solución lleva el 60% de polietilenglicol 400 y el 10% de etanol, Wicks, 1946, reporta una formulación constituida por el 60% de propilenglicol y el 2% de alcohol bencílico, la ---cual, por vía subcutánea, provoca dolor y la formación de un nódulo firme, aunque por vía i.m. no se declara dolor; Clark, 1966, reporta un caso de necrosis muscular y calcificación, posteriores a la aplicación de este fármaco.

TIOPENTAL SODICO. Necrosante el 100% de los casos; sólo se acompaña el polvo por carbonato de sodio, siendo soluble en agua destilada o suero. Como dato adicional, al trabajar con bicarbonato de sodio, se encontró que es un irritante severo (grado 8).

FENOBARBITAL. Necrosante; está reportado (Viswanathan 1978) que presenta una biodisponibilidad del 80% por vía i.m. comparado con la oral; Russell, 1976, sólo reporta un caso de complicación local entre 283 pacien--tes (0.353%).

Ballard, 1968, clasifica al amobarbital y al tio-pental como fármacos frecuentemente asociados a complicaciones severas en el sitio de aplicación.

TABLA XXXI. Multivitaminicos; llama la atención el que sean sumamente irritantes, siendo que Russell, 1976, reporta una incidencia muy baja de complicaciones para el complejo B y sus mezclas pues de 203 pacientes sólo uno presentó complicaciones locales, para el complejo B con ácido ascórbico, sólo el 0.2 % de los pacientes tuvieron este tipo de reacciones; Ballard enlista a la vitamina K y a la D<sub>2</sub> como fármacos frecuentemente asociados con problemas locales; las reacciones comparativas se observan en la fotografía III zonas (1,1-3 y 2, 1-3). Ver tabla XXXII.

ENZIMAS. Se probaron las combinaciones de tripsina y quimotripsina, tanto la forma infantil como para adulto, encontrándose que son necrosantes y que, debido a la digestión de las proteínas tisulares, el tejido --- prácticamente se "disuelve" al menor roce; fotografía III, zonas (3,4) y (4, 4).

HORMONAS. Se encontró que son inocuas al tejido, habiéndose probado la metilprednisolona y la dehidroepiandrosterona; foto III zonas (5, 4) y (6, 4).

FIERRO DEXTRAN. Se encontró que las formulaciones II y III (foto III zonas (5,3) y (6,2)) son irritantes severos (grado 8), mientras que la formulación I (foto - III zona (5, 2)) sólo es irritante moderado (grado 4); el Fierro dextran adicionado con vitaminas B<sub>12</sub> y B<sub>6</sub> es irritante muy severo tendiendo a ser necrosante (reacción difícil de percibirse pues el fármaco tiñe la zona muy intensamente, foto III zona (6, 3).

HIDROXIDO DE FIERRO. Irritante muy severo a necrosante; foto III zona (6, 2)

TABLA XXXII. Pruebas de irritación intradérmica para algunos multivitamínicos, administrados en volúmenes constantes de 0.3 ml, en la forma y dosificación de varios productos comerciales.

COMPOSICION	IRRITACION PROMEDIO	OBSERVACION
Dextrosa, Vit. B <sub>1</sub> , Vit. B <sub>2</sub> , Vit. B <sub>6</sub> , Vit. C, Niacinamida, D-pantenol, agua destilada.	12.0	Necrosante
Coenzima B <sub>12</sub> , clorhidrato de tiamina, benfotiamina, clorh. de piridoxina, Dipirina, Benzidamina.	16.0	Necrosante Severo
Vit. B <sub>1</sub> , Vit. B <sub>12</sub> , Vit. B <sub>15</sub> , clorobutanol.	16.0	Necrosante Severo
Extracto de hígado, Vit. B <sub>12</sub> , Vit. B <sub>1</sub> , Vit. B <sub>2</sub> , - Niacinamida.	6.7	Irritante moderado
Vit. B <sub>1</sub> fosforilada, Vit. B <sub>12</sub> , Vit. B <sub>1</sub> , Vit. B <sub>2</sub> , - Niacinamida.	16.0	Necrosante Severo
Complejo B liofilizado.	16.0	Necrosante Severo

Nota. Para la combinación de Vit. B<sub>1</sub> fosforilada, B<sub>12</sub>, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> y niacinamida, el fabricante norteamericano del producto similar, declara en el PDR, 1975, que el multivitamínico causa dolor y enrojecimiento en el sitio de la inyección.



FOTOGRAFIA III. Reacciones locales observadas para varios me-  
dicamentos, después de su aplicación por vía i.d.

PRUEBAS POR VIA INTRAMUSCULAR.

Con el fin de documentar y apoyar el uso de las pruebas de irritación por vía intradérmica como un parámetro de control farmacéutico y de formulación de productos parenterales, se procedió a probar algunos inyectables, de interés para el presente estudio, por vía intramuscular y evaluando la lesión tanto por vía macroscópica como microscópica (por medio de estudios histopatológicos), utilizando las siguientes escalas:

EVALUACION MACROSCOPICA

GRADO	DESCRIPCION
0	Músculo normal, sin ninguna reacción - discernible del músculo circundante.
1	Irritación leve; músculo teñido ligeramente por el azul de Evans.
2	Irritación moderada; músculo teñido ligeramente de azul, focalmente, sin límites definidos.
3	Irritación severa; músculo teñido de un azul intenso, lesión difusa.
4	Necrosis focal; zona decolorada, localizada, rodeada por tejido teñido de azul; diámetro aproximado de la zona de necrosis: 10 mm.
5	Necrosis extensa; zona decolorada difusa, endurecida, rodeada de una zona teñida de azul. Diámetro de la lesión: mayor de 10 mm.

EVALUACION MICROSCOPICA

0 Músculo sin alteraciones histológicas.

Evaluación microscópica...

GRADO	DESCRIPCION
1	Area edematosa con escasa presencia de elementos formes; irritación leve.
2.	Músculo esquelético con inflamación crónica no específica y abundante presencia de polimorfonucleares; macrófagos. Irritación severa.
3	Necrosis zonal; músculo esquelético con proceso inflamatorio agudo.
4.	Necrosis extensa; inflamación crónica - no específica.

Los resultados de estas pruebas se muestran en la tabla XXXIII. La ampicilina se incluyó con el fin de comprobar su inocuidad por vía intramuscular, correlacionándola con las pruebas por vía intradérmica, para utilizarla en los estudios de biodisponibilidad y observar la influencia que tiene el aumentar el poder irritante del disolvente sobre la velocidad de absorción a partir del sitio del depósito y la cantidad total del fármaco que pasa a la sangre.

En general, se observa una estrecha relación entre los resultados de los estudios por vía intradérmica e intramuscular; como el estudio histopatológico sólo proporciona una evaluación cualitativa (no pudiendo evaluarse la cantidad de tejido necrosado, por ejemplo), se realizó otra prueba por vía intramuscular con los medicamentos más necrosantes (en el estudio i.d.); en esta ocasión se evaluó el volumen de la lesión removiendo el tejido sano alrededor de la misma con bisturí y tijeras, lo cual se facilitó por la presencia de azul de Evans, introducido i.v. 2 horas antes del sacrificio del animal; se pesó el tejido y

TABLA XXXIII. Pruebas de irritación por vía intramuscular para aquellos productos de interés para el estudio (ampicilina) y aquellos que demostraron ser necrosantes por vía intradérmica.

PRODUCTO	MUESTRA	EVALUACION MACROSCOPICA	EVALUACION MICROSCOPICA
AMPICILINA	A-VI	Músculo normal	0   Músculo sin alteraciones histológicas.
	B-I	Músculo normal	0   No hay alteración histológica.
	C-V	Músculo normal	0   No hay alteración histológica.
AMPICILINA 250 BROMHEXINA 4 + DISOLVENTE	A-III	Zona endureda localizada.	4   Inflamación aguda y crónica intersticial; necrosis zonal.
	B-V	Zona endureda color café oscuro, localizada.	4   Necrosis zonal e inflamación aguda y crónica inespecífica.
	D-VI	Necrosis	5   Necrosis difusa e inflamación aguda inespecífica.
PRODUCTO A	A-II	Necrosis	5   Necrosis zonal extensa e inflamación aguda y crónica inespecífica.

TABLA XXXIII. Continúa ...

PRODUCTO	MUESTRA	EVALUACION MACROSCOPICA	EVALUACION MICROSCOPICA
DISOLVENTE DEL PRODUCTO A	C-III	Zona endureda color café rojizo.	4 Necrosis zonal e inflamación aguda y crónica inespecífica.
	D-IV	Zona endureda necrosis	5 Necrosis zonal e inflamación aguda y crónica inespecífica.
PENICILINA G SODICA + DISOLVENTE	A-V	Necrosis localizada	5 Necrosis difusa e inflamación aguda escasa
	B-III	Necrosis	5 Necrosis difusa e inflamación aguda y crónica inespecífica escasa.
PRODUCTO B	D-III	Necrosis	5 Necrosis difusa e inflamación aguda y crónica inespecífica focal y escasa.
DISOLVENTE DEL PRODUCTO B	A-I	Músculo normal	0 No hay alteraciones histológicas.
	B-IV	Músculo normal	0 No hay alteración
	C-VI	Músculo normal	0 No hay alteración.

TABLA XXXIII. Continúa ...

PRODUCTO	MUESTRA	EVALUACION MACROSCOPICA	EVALUACION MICROSCOPICA		
TERRAMICINA	A-IV	Extensa zona de necrosis.	5	Necrosis difusa y vasculitis aguda inespecífica; inflamación aguda y crónica extensa y acentuada.	4
	B-II	Necrosis extensa y zona pigmentada de amarillo blanquecino.	5	Necrosis difusa e inflamación aguda y crónica inespecífica moderada.	4
	C-IV	Necrosis extensa y zona endurecida y pigmentada de un color amarillo blanquecino.	5	Necrosis difusa e inflamación aguda y crónica inespecífica focal y extensa.	4

Nota.- Se reporta cada caso en particular, con el fin de observar cómo coinciden los resultados para cada producto; como ya se hizo la observación, el producto más irritante encontrado fue la terramicina, misma que provoca extensas zonas de necrosis.

se determinó la densidad del mismo, como se recaba en la tabla XXXIV, donde  $\rho_1/\rho_s$  es la relación entre las densidades del tejido problema y la del tejido sano ( $\rho_s$ ); al revisar esta columna, se observa que el inyectorable que contiene ampicilina + cloxacilina, disminuye fuertemente esta densidad, al igual que lo hace la terramicina (oxitetraciclina), no pudiendo aportarse ninguna explicación satisfactoria pues, en caso de un fuerte edema, la densidad tendería a ser la del agua. Con respecto a los volúmenes del tejido lesionado, producidos por una inyección constante de 0.5 ml de la forma farmacéutica tal y como se administra al humano, es impresionante el que la terramicina haya causado lesiones con una extensión hasta de 11.0 c.c. (22 veces más del volumen depositado). Esto hace necesario una revisión más profunda de los medicamentos que se reportan como necrosantes y que se proceda a la evaluación temporal de la lesión, con el objeto de ver si es reabsorbible y reparable, o queda una zona de fibrosis en el músculo (lo más probable es esto último).

#### REACCION PROVOCADA POR LA INYECCION DE PARTICULAS EXTRAÑAS QUE, COMUNMENTE, CONTAMINAN LOS PRODUCTOS PARENTERALES.

Para esta parte del estudio se efectuó un preliminar en tres conejos criollos, inyectando las suspensiones de partículas extrañas (reportadas en material y método), en el músculo Longissimus dorsis del cone-

TABLA XXXIV. Pruebas de irritación por vía intramuscular para algunos productos comerciales que demostraron causar necrosis por vía intradérmica. Se inyectó 0.5 ml de la forma comercial con aguja del 22.

PRODUCTO	EVALUACION MACROSCOPICA DE LA LESION	VOLUMEN (ml)	DENSIDAD (g/c.c.)	$\rho_1/\rho$	GRADO
AMPICILINA + BROMHEXINA	Necrosis localizada; tejido café oscuro.	A 2.0	1.1660	1.040	5
		B 3.0	1.0150	0.912	
AMPICILINA + CLOXACILINA	Necrosis localizada; tejido color café oscuro.	A 3.0	0.8440	0.753	5
		B 1.0	0.9337	0.924	
DIAZEPAM	Necrosis difusa; tejido color café rojizo.	A 8.0	1.1160	0.996	5
		C 2.5	1.0530	1.139	
DIFENILHIDAN- TOINA	Tejido necrótico muy difundido, color café rojizo.	A 3.5	1.1810	1.054	5
		C 2.5	1.0586	1.144	
OXITETRACI- CLINA	Necrosis muy difundida; tejido amarillo blanquecino.	A 6.0	0.9114	0.813	5
		B 11.0	0.6263	0.677	
PENICILINA G SODICA	Necrosis localizada color café oscuro.	B 3.0	1.1440	1.127	5
		C 2.5	1.1368	1.129	

jo; una semana después se sacrificaron los conejos y se disectaron las zonas del depósito, se fijaron las muestras en formol y se enviaron al laboratorio para su examen histopatológico; en el examen visual se observó músculo limpio, aún cuando se trató de localizar las partículas por medio de cortes longitudinales no se pudieron detectar, salvo algunas partículas de carbón que se encontraban depositadas en la fascia -- del músculo y que se atribuyó a una aplicación muy superficial de la suspensión; el examen histopatológico puso en evidencia, sólo en algunos casos, reacciones inflamatorias muy locales (abarcando unas cuantas fibras), inespecíficas (trauma producido por la introducción de la aguja?); también se observaron partículas de carbón dentro de macrófagos, muy escasos en número y reacciones a cuerpo extraño, muy localizadas, alrededor de partículas de vidrio.

A pesar de que el estudio preliminar fue prácticamente negativo, se decidió efectuar el estudio tal y como se había planeado: inyectar 12 conejos, cada uno con las suspensiones de las partículas (6 en total) por vía i.m. en el L. dorsis y sacrificar 3 cada dos semanas, con el objeto de detectar la reacción a cuerpo extraño a largo plazo (8 semanas). Al sacrificar paulatinamente a los conejos y disectar los músculos, no se observó ninguna reacción macroscópica; al realizar el estudio histopatológico se reportó lo siguiente:

ACERO INOXIDABLE. Músculo esquelético sin alteraciones histológicas, no encontrándose evidencia de las partículas inyectadas en ninguno de los casos. Total de muestras estudiadas: 12. Tiempos de desarrollo de la reacción: 2, 4, 6 y 8 semanas.

HULE. A las dos semanas del desarrollo de la reacción se encuentran muestras positivas:

1. Músculo esquelético con una pequeña área ocupada por partículas cristaloides (hule?) y negruzcas rodeadas por inflamación granulomatosa crónica; poca fibrosis local. Grado: 2
2. Músculo esquelético con un proceso granulomatoso focal a partículas cristaloides, con muy poca fibrosis. Grado: 2
3. Músculo esquelético con un proceso granulomatoso focal a pequeñas partículas cristaloides de color claro. Grado: 2

A las 4 y 6 semanas todos los resultados muestran músculo sin alteraciones histológicas.

En un período de 8 semanas una de las muestras es negativa, pero las otras dos reportan:

1. Músculo esquelético con un proceso granulomatoso crónico a un material de aspecto fibrilar -- que tiñe basófilamente. El infiltrado se encuentra presente en varias zonas y se acompaña de fibrosis focal y de proliferación vascular. No se identifica la naturaleza del material pero no es granuloso y fino como en otros casos -- donde se dijo que las partículas eran de hule.

2. Músculo esquelético con un proceso granulomatoso crónico muy focal, compuesto por células gigantes de cuerpo extraño y macrófagos, en relación a un material cristalóide de color blanco y gránulos de color negro. Grado: 2

De aquí se desprende que las partículas de hule sí causan reacciones focales a cuerpo extraño pero, por lo menos en este estudio, no son evidencia suficiente para poder suponer una reacción a cuerpo extraño a nivel macroscópico.

TELA (mezcla al 50% de poliéster y algodón). En todos los casos se reporta músculo esquelético sin alteraciones histológicas, sin haber encontrado algún material que pueda recordar la presencia de estas fibras. Grado: 0

VIDRIO. En todas las muestras, independientemente del tiempo de reacción, se encuentra músculo esquelético sin alteraciones histológicas, sin evidencia del material que se inyectó. Grado: 0

CARBON. A las dos semanas se encuentra un caso negativo y los otros dos positivos:

1. Músculo esquelético con un proceso inflamatorio granulomatoso secundario a la presencia de partículas de carbón, que se encuentran tanto en el músculo como en la fascia. Grado: 3
2. Músculo esquelético con partículas de carbón y fibras de algodón, rodeadas por un proceso inflamatorio granulomatoso. Grado: 3

4 semanas, una muestra negativa y dos positivas, - con la siguiente descripción:

1. Músculo esquelético con inflamación granulomatosa crónica focal a partículas de carbón.
2. Músculo esquelético con cambios inflamatorios focales y degeneración focal de fibras musculares. No se observan partículas ni granulomas.

Grado: 2

A las 6 y 8 semanas se reporta músculo esquelético sin alteraciones histológicas en todos los casos.

De estos resultados puede concluirse que estas partículas de carbón sí causan reacciones focales a cuerpo extraño, sin poder suponer que esta reacción pudiese desarrollarse a nivel macroscópico; a parentemente las partículas son removidas del músculo (por macrófagos o por los vasos linfáticos).

#### ASBESTO.

2 semanas, dos casos negativos y uno positivo:

1. Músculo esquelético con una inflamación granulomatosa crónica de cuerpo extraño, rica en células gigantes y asociada a unas partículas cristaloides de color café obscuro y a material que recuerda al algodón.

4 semanas, dos casos negativos y uno positivo:

1. Músculo esquelético con inflamación granulomatosa focal y escasas partículas que pueden corresponder a cuerpos de asbesto, mal conservados. -

También se encuentran granulomas en relación a un material que parece fibras de algodón.

6 y 8 semanas, todos los resultados son negativos, músculo esquelético sin alteraciones histológicas.

Como se observa, en el caso del hule, carbón y - asbesto se concluye que hay potencialidad para provocar lesiones en el músculo, aunque es arriesgado extrapolarlas a nivel macroscópico.

5. FARMACOCINETICA DE LA AMPICILINA EN CONEJOS NUEVA ZELANDA PARA LAS VIAS INTRAVENOSA E INTRAMUSCULAR.

BOLO INTRAVENOSO.

Para caracterizar la cinética de la ampicilina sódica por vía intravenosa (i.v.), se utilizaron 7 conejos (2 criollos, cuyos datos no se incluyen, y 5 Nueva Zelanda); en la tabla XXXV se recaban los datos de las concentraciones plasmáticas de ampicilina (como base), con respecto al tiempo. En todos los casos se encontró que el curso temporal de la concentración plasmática de la ampicilina, se describe correctamente al asumir un Modelo Abierto de Dos Compartimientos (MADC), -- con eliminación del fármaco a partir del compartimiento central; las ecuaciones biexponenciales se obtuvieron, en forma completamente manual, por medio del método de los residuos como se observa en la Figura No. 21; en la tabla XXXVI se reúnen los parámetros farmacocinéticos calculados por medio del modelo, observándose una correlación estrecha entre el peso del conejo y sus parámetros, exceptuando al conejo C, cuyos parámetros no son consistentes a los de los otros cuatro. Los parámetros no correlacionables son el intercepto B, la constante híbrida  $\beta$ , el tiempo de vida media biológico, la microconstante  $k_{21}$ .

La gráfica reportada para el conejo B no es la encontrada de primera intención pues, en una prueba anterior, se encontró que los niveles plasmáticos de ampicilina descendían inicialmente y que, de un momento a otro, se percibía un aumento brusco de los mismos, para

TABLA XXXV. Concentraciones plasmáticas de ampicilina sódica en conejos, después de la administración de un bolo i.v. a una dosis constante de 25 mg/Kg de peso.

TIEMPO (min)	CONCENTRACION DE AMPICILINA (µg/ml)				
	A	B	C	D	E
2		382.80			
3	-----*		282.70	259.10	71.40
4		160.30			
5	97.22				
6		100.42	209.40	76.03	30.66
9		69.67	62.50	25.57	17.23
10	40.83				
12		35.08	25.75	8.91	11.65
15	21.43	28.09	19.89	6.09	10.34
20		20.76			
25		13.50			
30	10.54	8.41	9.03	2.69	3.35
45		5.04	4.26	1.54	1.85
60	2.95	1.93	2.27	0.73	0.84
90	0.57	0.28			
120	0.34	0.00	0.33	1.32**	0.16
180	0.00	0.00	0.17	2.38**	0.00
240	0.00	0.00	9.57**	2.14**	0.00

\* Plasma insuficiente, concentraciones demasiado altas.

\*\* Recirculación del fármaco, probablemente de tipo enterohepático.

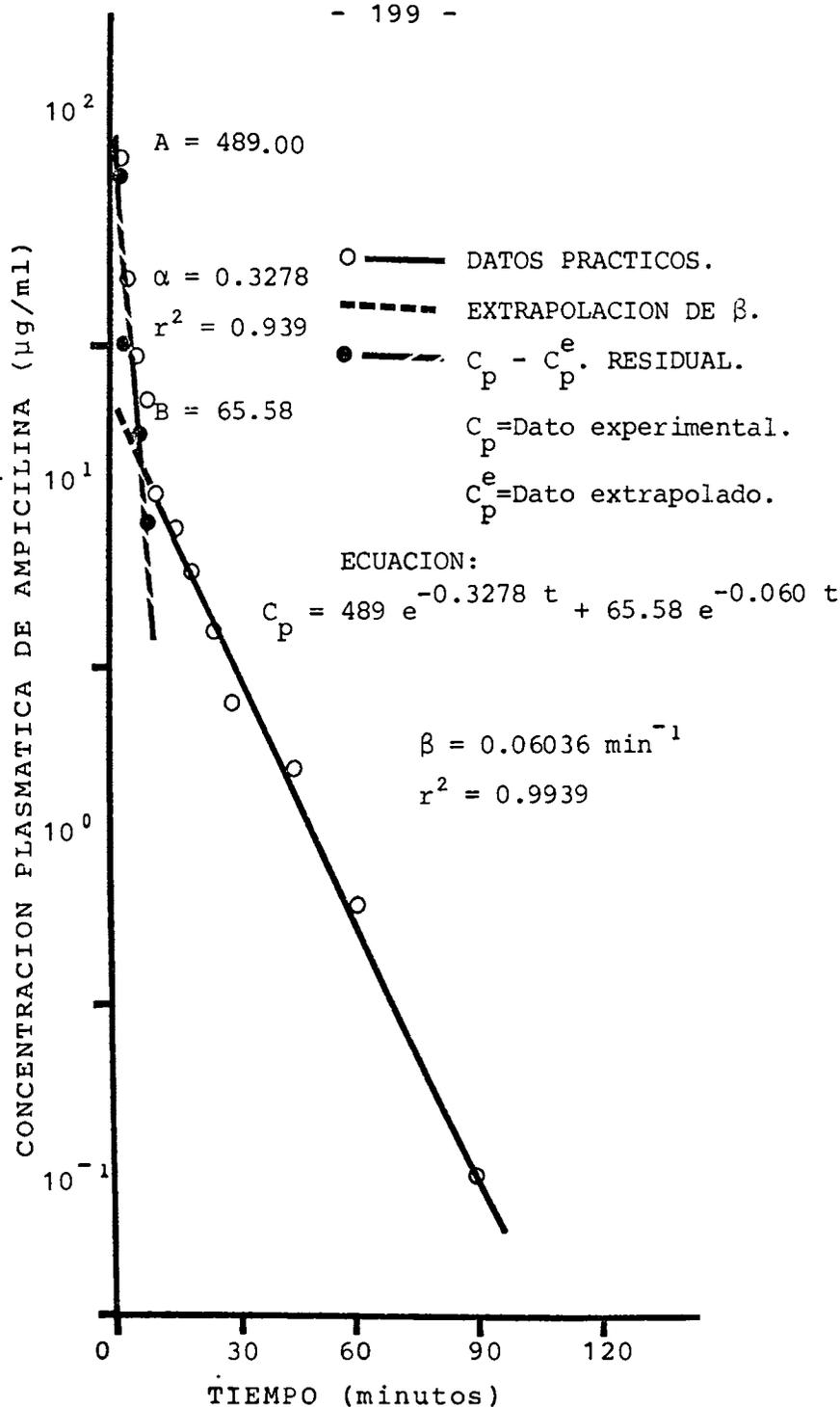


FIGURA No. 21. Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de ampicilina, después de la administración de un bolo i.v. de la misma; conejo B, peso: 3.100 Kg, dosis: 25 mg/Kg. Aplicación del método de los residuos a los datos para obtener la ecuación que describe la tendencia de los mismos.

TABLA XXXVI. Parámetros farmacocinéticos obtenidos a partir de los datos prácticos de las administraciones intravenosas de ampicilina sódica a una dosis constante de 25 mg/Kg de peso.

CONEJO	D	B	A	E	C
PESO (Kg)	2.740	3.100	3.300	3.580	3.700
DOSIS (mg)	68.5	77.5	82.5	89.5	92.5
A ( $\mu\text{g/ml}$ )	1,381.2	489.0	303.9	93.7	942.4
$\alpha$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0.518	0.328	0.280	0.208	0.340
B ( $\mu\text{g/ml}$ )	11.70	65.58	31.05	7.92	22.50
$\beta$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0.0461	0.0604	0.0398	0.0332	0.0357
$t_{1/2}^{\beta}$ (min)	15.03	11.48	17.41	20.29	19.41
$V_d$ (Lt)	0.049	0.139	0.246	0.881	0.096
$k_{10}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0.447	0.215	0.179	0.148	0.293
$k_{12}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0.0370	0.0814	0.0781	0.0469	0.0857
$k_{21}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0.051	0.092	0.062	0.047	0.051
$V_B$ (Lt)	0.448	0.487	0.999	3.617	0.712
$\beta V_B$ (ml/min)	0.0206	0.0299	0.0398	0.1050	0.0254
ABC (mg-hr/Lt)	55.34	43.94	34.58	12.42	60.62

A, B,  $\alpha$ ,  $\beta$ , Interceptos a la ordenada y pendientes de las rectas obtenidas por el método de los residuos.

$t_{1/2}^{\beta}$  Tiempo de vida media biológico (en fase  $\beta$ ).

$V_d$  Volumen aparente de distribución.

$V_B$  Volumen área,  $\beta V_B$  Aclaramiento.

ABC Area bajo la curva.

después descender en forma logarítmica lineal; al cabo de dos horas se percibe otro aumento y otra caída paralela a la recta trazada con tres puntos anteriores (Fig. No. 22); al efectuar el análisis de los -- puntos, se encuentran tres rectas (con tres datos cada una), con buenos coeficientes de correlación, casi paralelas entre ellas; esto prueba que existe una recirculación, probablemente de tipo enterohepático, completamente errática e impredecible. En otros conejos también se percibió recirculación, pero ya en las fases terminales o dejando margen para efectuar el análisis de la recta anterior (Wagner, 1977).

El tiempo de vida media biológico (en la fase  $\beta$  o  $t_{1/2}^{\beta}$ ), cuyo promedio es de 16.72 minutos, con una desviación estándar de  $\pm 3.56$  min., es bastante más corto del que han reportado otros autores: de 45 minutos a una hora, aunque este es el caso de las administraciones por vía intramuscular, caso que se discute más adelante (Bergan, 1978).

En humanos se encuentra reportada la existencia de recirculación enterohepática (Scioli, 1966) y el que el Modelo Abierto de Dos Compartimientos (MADC) describe bien la tendencia de los datos prácticos, - para la ampicilina (Wagner, 1977). Esto hace del conejo buen candidato como modelo animal para estudios de farmacocinética por vía parenteral, como se discute más adelante.

#### INYECCION INTRAMUSCULAR.

En la tabla XXXVII se reportan los datos de las

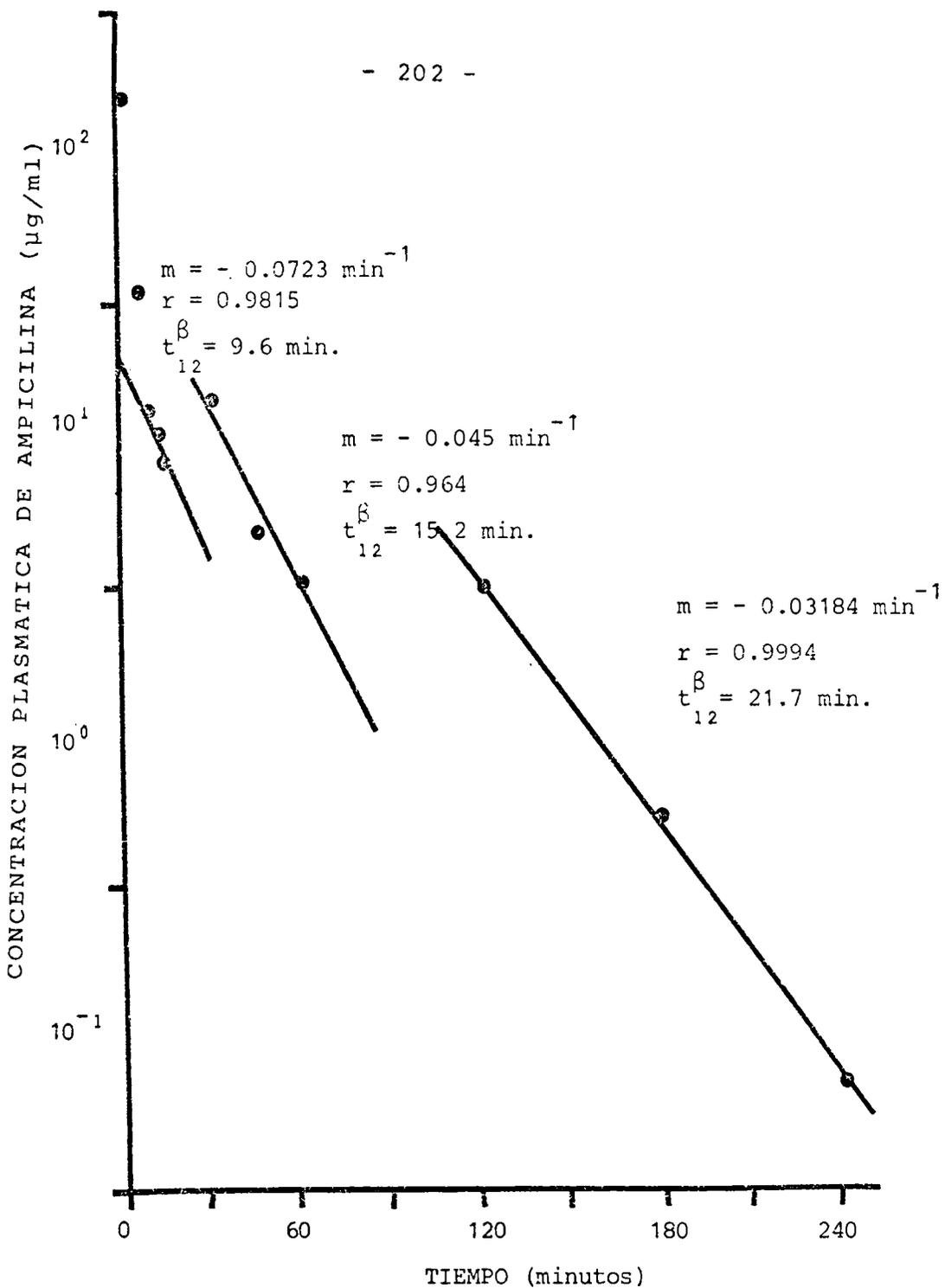


FIGURA No. 22. Gráfica que muestra las recirculaciones obtenidas para ampicilina, posteriores a la administración i.v. de la sal sódica. Conejo B, peso: 2.790 Kg, Dosis: 25 mg/Kg de peso.

concentraciones plasmáticas, obtenidas experimentalmente, después de la administración intramuscular de una dosis constante de 25 mg/Kg de peso en conejos - en el músculo Vastus lateralis, cuyo curso temporal se grafica en la Figura No. 23; se observa que la -- concentración máxima obtenida se encuentra, aproximadamente, a los 15 minutos. También se percibe un alargamiento en el tiempo de vida media biológica, --  $t_{\frac{\beta}{2}}$ , hasta 30 minutos como promedio elevándose, en el caso del conejo A, a 116 minutos; esto se debe a que en la fase terminal se refleja el paso más lento que, en este caso, es la absorción a partir del sitio del depósito; Doluisio, 1971, reporta este proceso de "flip flop" en el humano para la ampicilina -- trihidratada, anhidra y sódica por vía intramuscular siendo más lenta su absorción que su eliminación reflejándose, la primera, en la fase  $\beta$  terminal. En las administraciones intramusculares también se percibe la recirculación, probablemente henterohepática, de la ampicilina; para el manejo práctico de los datos, se desecharon aquellos puntos sospechosos de este proceso.

Como ya se había discutido en generalidades, -- cuando  $\alpha \gg k_{10} > k_a$ , no se puede calcular esta última por el método de los residuos, ni por el de Wagner Nelson quedando, tan sólo, el utilizar el método propuesto por Loo Riegelman, como en el caso presente. En la tabla XXXVIII se muestran las manipulaciones efectuadas en los datos del conejo A para obte--

TABLA XXXVII. Concentraciones plasmáticas de ampicilina sódica en conejos, después de la administración intramuscular de una dosis --- constante de 25 mg/Kg de peso.

TIEMPO (min)	CONCENTRACION DE AMPICILINA (µg/ml)				
	A	B	C	D	E
3	11.95	4.06	9.45	2.02	5.72
6	17.34	8.66	10.02	4.99	6.21
9	18.17	10.05	11.27	5.68	8.57
12	21.35	11.88	12.14	7.12	15.20
15	21.70	14.51	14.02	11.14	13.76
30	10.20	12.67	18.31	7.02	11.23
45	9.24	9.48	16.29	4.90	8.33
60	8.33	7.21	11.84	3.37	3.60
120	4.55	5.49	5.25	1.07	0.89
180	3.54	2.42	3.12	0.25	0.22
240	3.17	0.81	0.83	N.D.	N.D.

N.D. No detectable por el método microbiológico modificado en discos que se utilizó.

ner la o las constantes de absorción (como en el caso del conejo A), mostrándose la gráfica de la cantidad remanente para ser absorbida ( $A_{\infty} - A_t$ ) con respecto al tiempo en la Figura No. 24. En la <sup>n</sup>Tabla XXXIX se muestran los parámetros farmacocinéticos obtenidos a partir de los datos prácticos de los estudios por vía intramuscular; llama la atención la falta absoluta de correlación entre el peso de los conejos y cualquiera

TABLA XXXVIII. Tratamiento de Loo Riegelman para la obtención de las constantes de absorción; Conejo A, peso: 3.300 Kg, dosis i.m. de ampicilina sódica (equivalente a la base): 25 mg/Kg de peso, disuelta en solución salina fisiológica.

$$(C_2)_{t_n} = \underbrace{(C_2)_{t_{n-1}} \cdot e^{-k_{21} \Delta t}}_5 + \underbrace{\frac{k_{12}}{k_{21}} \cdot (C_1)_{t_{n-1}} \cdot (1 - e^{-k_{21} \Delta t})}_6 + \underbrace{\frac{k_{12}}{2} \Delta C_1 \Delta t}_7$$

$t_n$ (1)	$(C_1)_{t_n}$ (2) <sup>n</sup>	$\Delta C_1$ (3)	$\Delta t$ (4)	(5)	(6)	(7)	$(C_2)_{t_n} = \int_0^{t_n} C_1 dt$ 5+6+7 (9)	$k_{10} \cdot 9$ (10)	$(C_a)_{t_n} =$ 2+8+10	$FD/V_d$ - $(C_a)_{t_n}$
0	0.00	0.00	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.00	335.37
3	11.95	11.95	3	0.000	0.000	1.400	1.400	17.925	3.22	318.80
6	17.34	5.39	3	1.162	2.552	0.631	4.345	61.865	11.12	302.60
9	18.17	0.83	3	3.608	3.702	0.097	7.408	115.135	20.69	289.10
12	21.35	3.18	3	6.151	3.879	0.372	10.403	174.415	31.34	272.30
15	21.70	0.35	3	8.637	4.559	0.041	13.237	238.995	42.95	257.50
30	10.20	-11.50	15	5.223	16.528	-6.736	15.015	478.245	85.94	224.20
45	9.24	-0.96	15	5.924	7.769	-0.562	13.130	624.045	112.14	200.86
60	8.33	-0.91	15	5.180	7.038	-0.533	11.685	755.825	135.82	179.53
120	4.55	-3.78	30	1.819	8.848	-4.428	6.239	1141.225	205.26	119.32
180	3.54	-0.98	60	0.151	5.585	-2.310	3.426	1385.225	248.92	79.47
240	3.17	0.38	60	0.083	4.353	-0.881	3.555	2117.165	330.45	43.50

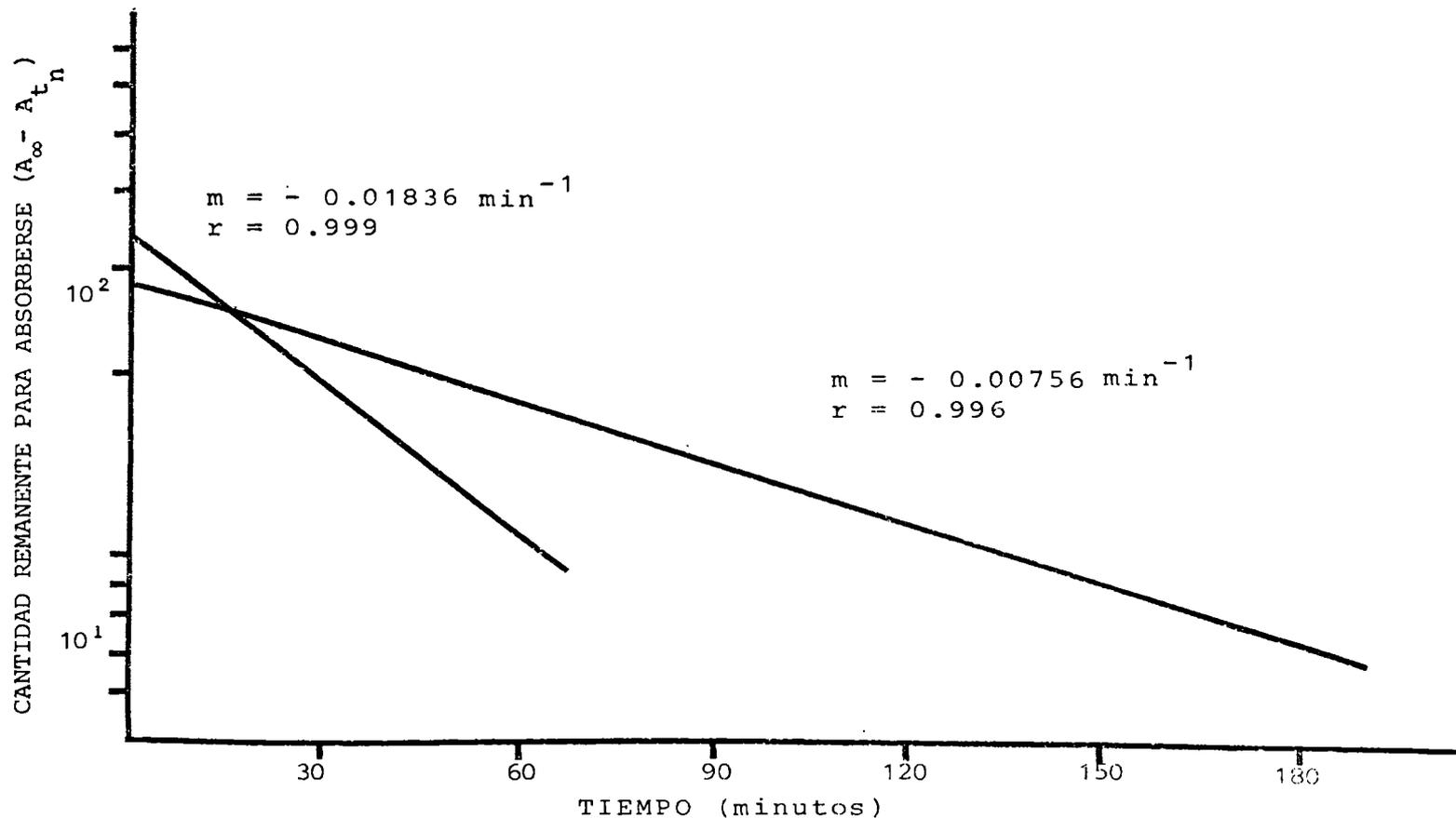


FIGURA No.23, Gráfica que muestra la obtención de las constantes de absorción a partir del método de Loo Riegelman (Tabla XXXVIII), para los datos intramusculares de ampicilina disuelta en solución fisiológica. Conejo A.

TABLA XXXIX. Parámetros farmacocinéticos obtenidos a partir de los datos prácticos de las administraciones intramusculares de ampicilina sódica, disuelta en solución fisiológica, a una dosis constante de 25 mg/ - Kg de peso (aplicadas en el músculo Vastus lateralis).

CONEJO	D	B	A	E	C
PESO (Kg)	2.820	2.900	3.300	3.500	3.720
PENDIENTE DE LA RECTA FINAL ( $\beta'$ )	0.02230	0.02120	0.00598	0.02590	0.01425
$t_{1/2}^{\beta'}$ (minutos)	31.08	32.69	115.96	26.76	48.63
AREA BAJO LA CURVA (mg-hr/Lt)	9.13	22.92	35.29	12.13	34.52
BIODISPONIBILIDAD ( $ABC_0^{\infty}$ ) <sub>im</sub> / ( $ABC_0^{\infty}$ ) <sub>iv</sub> × 100	16.50	52.16	102.05	97.63	56.95
CONSTANTE DE ABSORCIÓN ( $k_a$ , min <sup>-1</sup> )	0.01783	0.01509	0.01836* 0.00756	0.01946	0.01134

\* El conejo A, cuyo caso se presenta en la tabla XXXVIII para el tratamiento de Loo Riegelman, graficando la cantidad remanente para ser absorbida contra el tiempo, según la figura No. 23, presenta dos constantes de absorción, perfectamente diferenciables, la más rápida hasta los 15 minutos.

de las series de datos expuestos. Esto puede deberse a lo siguiente:

1. Inyección intramuscular en músculos con diferente perfusión, ya sea por la cantidad de conductos irrigantes o diferente velocidad de paso de la sangre (presión sanguínea).

2. En el músculo se lleva a cabo hidrólisis, probablemente enzimática, de la ampicilina (comunicación personal del Dr. L.J. Benet, 1979), pudiendo darse el caso de que las diferencias se deban a diferente capacidad hidrolizante por individuo, pues la biodisponibilidad contra la administración intravenosa varía desde un 16 - hasta el 102 % (!!).
3. Falta de constancia en el método para inyectar: Si se hizo en forma longitudinal o transversal con respecto a las fibras musculares.

Las constantes de absorción presentan, en su fase inicial, una constancia mayor, siendo el promedio  $.0165 \text{ min}^{-1}$ , con una desviación estándar de  $0.0032$ . Como la administración i.m. para el conejo A con solución salina, presentó dos constantes de absorción alargándose el tiempo de vida media biológico a 115 minutos, al obtener el tiempo de vida media de absorción para la primera constante es de 37.74 minutos, lo cual es más homogéneo con el resto de los resultados.

ADMINISTRACION INTRAMUSCULAR DE LA AMPICILINA SODICA - EN VARIAS OCASIONES, VARIANDO EL PODER IRRITANTE DEL VEHICULO.

En este caso, se exponen los resultados en forma individual para cada conejo. En la tabla XL se enlistan las concentraciones plasmáticas, obtenidas experimentalmente, para el conejo A; se observa que, en rela

TABLA XL. Datos experimentales obtenidos - para los estudios de biodisponibilidad contra irritación local, para la ampicilina sódica, - por vía i.m., para el conejo A.

PESO DEL CONEJO	3.30Kg	3.40 Kg	3.47 Kg	3.48 Kg		
DISOLVENTE	SOLUCION SALINA	PG 20%	PG 30%	PG 50%	PG 85%	
TIEMPO (min)	CONCENTRACION PLASMATICA (µg/ml)					
3	11.95	10.34	6.91	1.86	2.31	
6	17.34	15.62	13.17	3.42	3.38	
9	18.17	17.11	15.36	5.89	4.79	
12	21.35	16.04	15.59	6.89	6.03	
15	21.70	15.98	15.03	6.95	7.55	
30	10.20	12.11	13.12	8.13	7.45	
45	9.24	8.58	7.96	7.27	7.62	
60	8.33	7.34	4.21	7.19	7.45	
120	4.55	4.99	1.66	4.87	5.10	
180	3.55	3.06	0.52	1.64	3.88	
240	3.17	0.25	0.25	0.62	2.61	

ción al tiempo, hay una disminución constante de los - niveles plasmáticos al aumentar el poder irritante del disolvente en cuestión.

En la Tabla XLI se enlistan los parámetros farmacocinéticos obtenidos a partir de los datos experimentales para el conejo A; se observa que el área bajo la curva decae progresivamente al aumento de la irrita---

TABLA XLI. Parámetros farmacocinéticos obtenidos a partir de los datos prácticos de las administraciones intramusculares de ampicilina sódica en dosis constantes de 25 mg/Kg de peso del animal, variando semana a semana el disolvente, tornándolo más agresivo al músculo, - hasta producir necrosis del tejido en el sitio del depósito. Conejo A.

DISOLVENTE	SOL.FIS.	PG 20%	PG 30%	PG 50%	PG 85%
PESO (Kg)	3.300	3.400	3.470	3.480	
PENDIENTE DE LA RECTA FINAL ( $\beta'$ )	0.00598	0.01594	0.01870	0.01217	0.00556
$t_{1/2}^{\beta'}$ (min.)	115.96	43.46	37.06	56.94	124.64
ÁREA BAJO LA CURVA (mg-hr/Lt)	35.29	23.56	15.23	17.11	27.92
BIODISPONIBILIDAD $(ABC_0^{\infty})_{im} / (ABC_0^{\infty})_{iv}$ × 100	102.05	68.13	44.04	49.48	80.71
BIODISPONIBILIDAD RELATIVA CONTRA LA DOSIS i.m.S.F.*	100.00	66.76	43.16	48.48	79.12
CONSTANTE DE ABSORCIÓN ( $k_{a, min^{-1}}$ )	0.01836* 0.00756	0.02170* 0.01340	0.03440	0.01280	0.00712

\* En estos dos casos, se presentan dos constantes de absorción perfectamente diferenciables, según se muestra en la figura No. 23 para la ampicilina sódica disuelta en Solución fisiológica (S.F.); en los dos casos, la constante de velocidad de absorción más rápida, desaparece a los 15 minutos, aparentemente sin mezclarse con la siguiente.

TABLA XLII. Datos experimentales obtenidos para los estudios de biodisponibilidad contra irritación local, para la ampicilina sódica por vía i.m. a una dosis constante de 25 mg por Kg de peso. Conejo B.

DISOLVENTE	SOLUCION SALINA	PG 20 %	PG 30 %	PG 50 %
PESO DEL CONEJO (Kg)	2.900	2.920	3.120	3.120
TIEMPO (min)	CONCENTRACION PLASMATICA (µg/ml)			
3	4.06	2.40	5.24	1.70
6	8.66	3.83	5.39	3.76
9	10.05	6.07	6.06	3.76
12	11.88	9.08	8.68	6.54
15	14.51	8.28	7.58	7.20
30	12.67	5.81	6.47	5.94
45	9.48	3.81	5.31	3.19
60	7.21	2.65	3.72	1.43
75	5.49			
120	2.42	0.24	1.05	0.22
180	0.81	N.D.	0.28	N.D.
240	0.27	N.D.	N.D.	N.D.

N.D. No detectable por el método microbiológico utilizado (Herrera, 1976).

ción hasta llegar al Propilenglicol al 30% sufriendo, después, un incremento bastante fuerte en el caso de la solución que contiene el PG al 85%; probablemente esto ocurra por inactivación de los mecanismos de hidrólisis de la ampicilina en el tejido donde se hizo -

el depósito (mecanismos probablemente enzimáticos, según Benet y Col.), o por eliminación de las barreras naturales que opone el organismo a la propagación de la reacción y que, teóricamente, disminuirían la absorción (provocado por la agresividad tan alta del agente químico); otra cosa que llama la atención: al aplicar el análisis de Loo y Riegelman a los datos de la solución fisiológica y el PG al 20% (como disolventes), se encuentran dos constantes de absorción: una antes de 15 minutos, muy rápida (S.F.  $0.0184 \text{ min}^{-1}$  y PG 20% ---  $0.0217 \text{ min}^{-1}$ ) y, posteriormente, otra más lenta (S.F.  $0.0076 \text{ min}^{-1}$ , similar a la pendiente de la recta logarítmica final:  $0.006 \text{ min}^{-1}$ , y PG 20%,  $0.0134 \text{ min}^{-1}$ , parecida a los  $0.016 \text{ min}^{-1}$  de la recta final); ésto es similar a un patrón difásico de irritación: en los primeros minutos hay un aumento en la velocidad del torrente sanguíneo en la zona, seguida de una lentificación y suspensión (stasis) del mismo, lo que permite la permeación del suero y elementos formes hacia el sitio de irritación. Al aumentar el irritante, sólo se percibe una constante de absorción, más lenta, en los datos correspondientes al PG 50 y 85%, lo que provoca una absorción sostenida y, por ende, un aumento en el área bajo la curva.

Los datos de las concentraciones plasmáticas con respecto al tiempo, para el conejo B, se encuentran recabados en la Tabla XLII; aquí se observa que hay una disminución uniforme de las concentraciones para todos -

TABLA XLIII. Parámetros farmacocinéticos obtenidos a partir de los datos prácticos de las administraciones intramusculares de ampicilina sódica en dosis constantes de 25 mg/Kg de peso del animal, variando semana a semana el disolvente, tornándolo más agresivo al músculo, hasta producir necrosis del tejido en el sitio del depósito. Conejo B.

DISOLVENTE	SOL.FIS.	PG 20 %	PG 30 %	PG 50 %
PESO (kg)	2.900	2.920	3.120	3.120
PENDIENTE DE LA RECTA FINAL ( $\beta'$ )	0.0212	0.0335	0.0204	0.0361
$t_{1/2}^{\beta'}$ (minutos)	32.69	20.69	33.97	22.94
AREA BAJO LA CURVA (mg-hr/Lt)	22.92	6.61	9.10	5.26
BIODISPONIBILIDAD $(ABC_0^{\infty})_{im} / (ABC_0^{\infty})_{iv}$ $\times 100$	52.16	15.04	20.71	11.97
BIODISPONIBILIDAD RELATIVA CONTRA LA DOSIS i.m.S.F*	100.0	28.84	39.70	22.95
CONSTANTE DE ABSORCIÓN ( $k_a$ , $\text{min}^{-1}$ )	0.0143	0.01984	0.0152	0.0214

\* vía intramuscular, disuelta la ampicilina sódica en solución fisiológica.

los tiempos de muestreo; en la tabla xliii se presentan los parámetros farmacocinéticos obtenidos para esos datos y, como se observa, vuelve a encontrarse un aumento en la biodisponibilidad para el PG al 30 % para lue

TABLA XLIV. Datos experimentales obtenidos para los estudios de biodisponibilidad contra irritación local, para la ampicilina sódica -- por vía i.m. a una dosis constante de 25 mg - por Kg de peso. Conejo D.

DISOLVENTE	SOLUCION SALINA	PG 20 %	PG 30 %	PG 50 %
PESO DEL CO NEJO (Kg)	2.820	2.860	2.820	2.900
TIEMPO (min)	CONCENTRACION PLASMATICA (µg/ml)			
3	2.02	2.19	0.75	0.35
6	4.99	2.98	1.14	0.54
9	5.68	----*	1.22	1.04
12	7.12	6.43	1.59	1.22
15	11.14	5.70	1.86	1.22
30	7.02	4.94	2.12	1.03
45	4.90	3.18	1.20	0.71
60	3.37	1.98	0.82	0.55
120	1.07	0.32	0.15	0.21
180	0.25	0.03	0.03	N.D.
240	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

\* Roto en la centrífuga.

go disminuir en la solución del PG al 50%; la constante de absorción se muestra completamente errática.

Para el Conejo D, la situación se percibe más -- claramente (Tabla XLIV), pues los datos sanguíneos --- muestran una disminución efectiva en los niveles plasmáticos a todos los tiempos de muestreo; en la Tabla

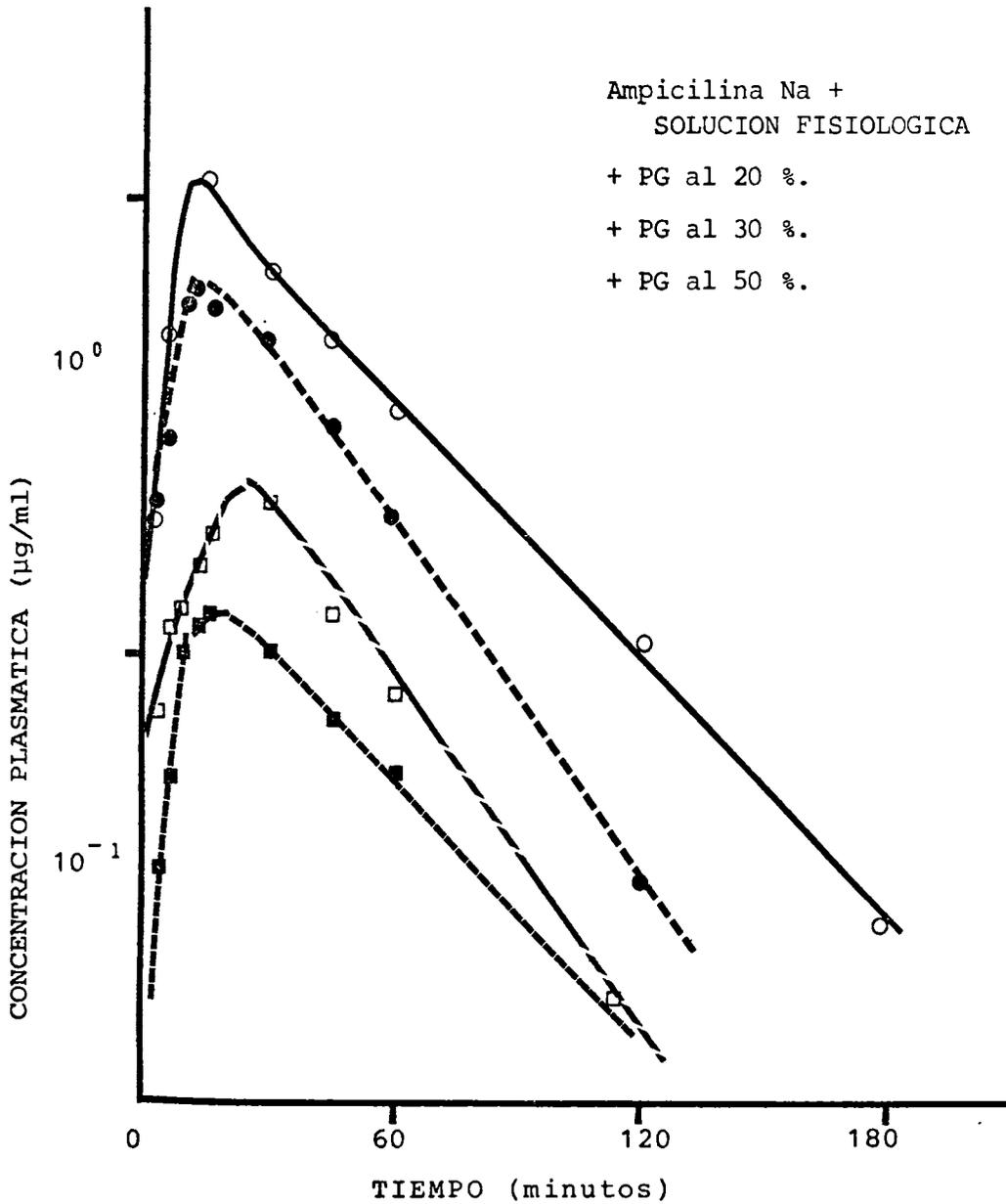


FIGURA No. 24. Administración intramuscular de ampicilina sódica en varios diluyentes (los cuales provocan diferentes grados de irritación), al mismo conejo (D), con intervalos de una semana.

TABLA XLV. Parámetros farmacocinéticos obtenidos a partir de los datos prácticos de las administraciones intramusculares de ampicilina sódica en dosis constantes de 25 mg/Kg de peso del animal, variando semana a semana el disolvente, tornándolo más agresivo al músculo, hasta producir necrosis del tejido en el sitio del depósito. Conejo D.

DISOLVENTE	SOL. FIS.	PG 20 %	PG 30 %	PG 50 %
PESO (kg)	2.820	2.860	2.820	2.900
PENDIENTE DE LA RECTA FINAL ( $\beta'$ )	0.0223	0.0337	0.0280	0.0168
$t_{1/2}^{\beta'}$ (minutos)	31.08	20.56	22.33	12.46
AREA BAJO LA CURVA (mg-hr/Lt)	9.130	5.053	2.039	1.138
BIODISPONIBILIDAD $(ABC_0^{\infty})_{im} / (ABC_0^{\infty})_{iv}$ $\times 100$	16.498	9.130	3.684	2.056
BIODISPONIBILIDAD RELATIVA CONTRA LA DOSIS im S.F.*	100.00	55.345	22.333	12.464
CONSTANTE DE ABSORCIÓN ( $k_a$ , $\text{min}^{-1}$ )	0.0139	0.0248	0.0183	0.0128

\* vía intramuscular, disuelta la Ampicilina Sódica en solución fisiológica.

TABLA XLVI. Datos experimentales obtenidos para los estudios de biodisponibilidad contra irritación local, para la ampicilina sódica -- por vía i.m. a una dosis constante de 25 mg - por Kg de peso. Conejo E.

DISOLVENTE	SOLUCION SALINA	PG 20 %	PG 30 %	PG 50 %
PESO DEL CO NEJO (Kg)	3.500	3.480	3.560	3.500
TIEMPO (min)	CONCENTRACION PLASMATICA (µg/ml)			
3	5.72	9.82	4.87	0.91
6	6.21	12.76	5.69	2.26
9	8.57	12.83	6.68	2.84
12	15.20	11.53	7.77	2.84
15	13.76	11.02	7.07	3.03
30	11.23	8.63	6.38	5.54
45	8.33	8.42	----*	4.11
60	3.60	6.68	3.20	3.56
120	0.89	0.69	0.87	0.56
180	0.22	0.27	0.29	0.35
240	N.D.	0.16	N.D.	N.D.

\* Roto en la centrífuga.

N.D. No detectable por el método microbiológico utilizado (Herrera, 1976).

XLV, se muestran los parámetros farmacocinéticos obtenidos, donde se muestra una baja efectiva en la biodisponibilidad al aumentar el poder irritante del disolvente. La constante de absorción muestra un aumen

TABLA XLVII. Parámetros farmacocinéticos obtenidos a partir de los datos prácticos de las administraciones intramusculares de ampicilina sódica en dosis constantes de 25 mg/Kg de peso del animal, variando semana a semana el disolvente, tornándolo más a gresivo al músculo, hasta producir necrosis del te jido en el sitio del depósito. Conejo E.

DISOLVENTE	SOL. FIS.	PG 20 %	PG 30 %	PG 50 %
PESO (Kg)	3.500	3.480	3.560	3.500
PENDIENTE DE LA RECTA FINAL ( $\beta'$ )	0.0259	0.0209	0.0199	0.0199
$t_{1/2}^{\beta'}$ (minutos)	26.76	33.16	34.74	34.82
AREA BAJO LA CURVA (mg-hr/Lt)	12.13	13.61	8.36	5.92
BIODISPONIBILIDAD $(ABC_0^{\infty})_{im} / (ABC_0^{\infty})_{iv}$ $\times 100$	97.66	109.58	67.31	47.67
BIODISPONIBILIDAD RELATIVA CONTRA LA DOSIS im S.F.*	100.0	112.22	68.94	48.85
CONSTANTE DE ABSORCIÓN ( $k_a$ , $\text{min}^{-1}$ )	0.0129	0.0122	0.0113	0.0121

\* vía intramuscular, disuelta la ampicilina sódica en solución fisiológica.

to en el PG al 20% y, posteriormente, una disminución marcada. - En la Figura No. 24, se ve cómo el área bajo la curva disminuye efectivamente.

El caso del conejo E es similar a los otros presentados y llama la atención el que, nuevamente, se encuentre un aumento en la constante de absorción cuando el disolvente es el PG al 20% y, luego, una disminución de la misma, como se observa en la Tabla XLVIII.

#### IV. CONCLUSIONES .

Cuando se ha tratado un tema tan intrincado y extenso como el presente y, habiendo llevado la discusión a cabo en la sección de resultados, las conclusiones se deben presentar de una manera breve y puntual:

- i. El método intradérmico para la detección de los diferentes grados de irritación, es una herramienta digna de tomarse en consideración al formularse el inyectable y establecerla como una prueba rutinaria de control de calidad.
- ii. El número de hidroxilo muestra una correlación definitiva, aunque algo gruesa, con el grado de irritación, como lo demuestra el estudio con los alcoholes y el examen de medicamentos comerciales, correlacionándose también con las pruebas por vía intramuscular. Esta prueba previa puede complementarse también -- con el cálculo del paracoro pues, por simple relación estequiométrica, reglas de tres y sumas, el formulador puede anticiparse a una -- reacción indeseable y, así, optimizar su formulación.
- iii. Todos los medicamentos que fallen la prueba por vía intradérmica deberían sujetarse a revisión más profunda por medio de la prueba intramuscular y, al fallar ésta, deben sujetarse a pruebas de biodisponibilidad.

iv. Por lo menos en el caso de la ampicilina sódica, el hecho de que se provoque una irritación progresiva sí influye en la biodisponibilidad del principio activo, provocando que llegue a la sangre, una cantidad menor del mismo. Por lo tanto, el agente causante de la disminución en niveles sanguíneos, en este caso, es el vehículo no acuoso utilizado (propilenglicol).

## V . B I B L I O G R A F I A .

### A

1. Abramson, D.I., editor,  
Blood Vessels and Lymphatics,  
Academic Press, Inc.,  
N.Y., (1962).
2. Ahmad, P., Fyfe, C. y Mellors, A.; Antiinflammatory Steroids, Lisosomal Stabilization and Parachor. --  
Can. J. Biochem. 53 (10): 1047-53, (1975).
3. Ahmad, P. y Mellors, A.; Glucocorticoid Potency -- and Parachor. J. Steroid Biochem. 7 (1): 19-28 -- (1976).
4. American Medical Association,  
AMA Drug Evaluations,  
3a. edición,  
PSG Publishing Company, Inc.,  
E.U.A., (1977).
5. American Pharmaceutical Association (A.Ph.A.),  
The Bioavailability of Drug Products,  
Supplement 1,  
E.U.A., (1975).
6. Amos, H.,  
Reacciones Alérgicas a los Medicamentos,  
Editorial el Manual Moderno,  
México, (1978).
7. Andersen, K.E. y Damsgaard, T.; The Effect on Serum Enzymes of Intramuscular Injections of Digoxin,  $\beta$  Metanide, Pentazocine and Isotonic Sodium Chloride. Acta Med. Scand. 199 (4): 317-9, (1976).
8. Astra Läkemedel, Sodertälje,  
Symposium on Tissue Penetration of Antibiotics,  
Suiza, (1978).

B

9. Baldwin, J. & Amerson, A. B.; Intramuscular Use of Diphenylhydantoin. Amer. J. Hosp. Pharm. 30:937-8, (1973).
10. Ballard, B. E.; Biopharmaceutical Considerations - in Subcutaneous and Intramuscular Drug Administration; J. Pharm. Sci. 57 (3): 357-78, (1968).
11. Bank-Mikkelsen, O. K. et al; Serum Diazepam and Serum Creatine Kinase after Intramuscular Injection of Diazepam in Two Different vehicles. Acta Anaesthesiol. Scand. 22/suppl. (67): 91-5, (1978).
12. Barnes, J. M. and Trueta, J.; Lancet, 1: 623, ---- (1941), a través de Ballard, (1968).
13. Benet, L. Z., editor,  
The Effect of Disease States on Drug Pharmacokinetics,  
American Pharmaceutical Association,  
U.S.A., (1976).
14. Bergan, T. & Versland, I.; The Mini-Pig as a Model for Penetration Penicillins. Scand. J. Infect. --- Dis. Suppl. 14: 135-42, (1978).
15. Berte, F., Arrigoni, E. & Benzi, G.; Plasma, Urine and Bile Levels of Ampicillin after i.m. Treatment with Ampicillin Sodium Salt or Benzathine-Ampicillin, in Dog and Man. Farmaco El. Prat. 27: -205-13, (1972).
16. Bergt, G. & Stowe, C. M.; Comparison of Bioavailability of Two Chloramphenicol Preparations in Dogs After Intramuscular Injection. Amer. J. Vet. Res. 36 (10): 1482-92, (1975).
17. Blank, M.; Cooperative Effects in Membrane Reactions. J. Coll. Interf. Sci. 41 (4): 97-104, ---- (1972).

18. Blank, M.; The oxygenation of Haemoglobin as a Problem in Surface Chemistry. J. Coll. Int. Sci. 43 (3): 557-63, (1973).
19. Block, P. J. & Cohen, L.; Effect of Intramuscular Injections of Drugs on SGOT Values. J. Amer. Med. Ass. 232 (1): , (1974).
20. Bodin, J. I. & Taub, A.; Polyethylene Glycol 400 - as a Stabilizing Solvent in Parenteral Pentobarbital Sodium Solutions; J. Am. Pharm. Ass. 45 (5): - 296-301, (1955).
21. Boxenbaum, H. G. & Kaplan, S. A.; Potential Source of Error in Absorption Rate Calculations. J. Pharmacok. and Biopharm. 3 (4): 257-64, (1975).
22. Boxenbaum, H. G. et al; Pharmacokinetic and Bio---pharmaceutic Profile of Chlordiazepoxide HCl in -- Healthy Subjects: Single Dose Studies by the Intra venous, Intramuscular and Oral Routes. J. Pharmacok. and Biopharm. 5 (1): 3-23, (1977).
23. Burger, A., editor, Medicinal Chemistry, Volúmenes I y II, Wiley-Interscience, U.S.A., (1970).

C

24. Cabana, B. E. & Dittert, L. W.; Drug Absorption and Disposition as Monitors of Safety and Efficacy. J. Pharmacok. Biopharm. 3 (2): 143-58, (1975).
25. Cameron, J. D. & Hedley, D. W.; Bioavailability of Drugs After Intramuscular Injection. Lancet, I -- (7908): 700, (1975).

26. Carpenter, Ch. P., & Boyd, C. Sh.; A Study of the - Polyethylene Glycols as Vehicles for Intramuscular and Subcutaneous Injection. Am. Pharm. Ass. 41 -- (1): 27-9, (1952).
27. Carstensen, J. T.,  
Theory of Pharmaceutical Systems,  
Volúmenes I y II,  
Academic Press, Inc.,  
U.S.A., (1973).
28. Clarke, E. G. editor,  
Isolation and Identification of Drugs,  
The Pharmaceutical Press,  
Inglaterra, (1969).
29. Cluff, L. E., editor,  
Clinical Effects of Interaction Between Drugs,  
Excerpta Medica,  
Bélgica, (1975).
30. Connors, K. A.,  
A Textbook of Pharmaceutical Analysis,  
John Wiley & Sons, Inc.,  
E.U.A., (1967).
31. Cooper, M. S., editor,  
Quality Control in the Pharmaceutical Industry,  
Volumen I,  
Academic Press,  
E.U.A., 1972.
32. Curry, S.,  
Drug Disposition and Pharmacokinetics,  
Blackwell Scientific Publications,  
Londres, (1977).

D

33. Daniels, F. & Alberty, R. A.,  
Physical Chemistry,  
4a. edición,  
John Wiley & Sons, Inc.,  
E.U.A., (1975).
34. Darby, C. P. et al; Ischemia Following an Intra--  
gluteal Injection of Benzathine-Procaïne Penici--  
llin G Mixture in a One-year-old Boy. Clin. Pe--  
diatrics 12: 485-7, (1973).
35. Dash, C. H., editor,  
Mechanisms in Drug Allergy,  
Churchill Livingstone,  
Inglaterra, (1972).
36. DoLuisio, J. T., LaPiana, J. C. & Dittert, L. W.;  
Pharmacokinetics of Ampicillin Trihydrate, Sodium  
Ampicillin and Sodium Dicloxacillin Following In-  
tramuscular Injection. J. Pharm. Sci. 60:715-9, -  
(1971).
37. Drill's Pharmacology in Medicine,  
DiPalma, J., editor,  
4a. edición,  
Mc-Graw-Hill Book Co.,  
E.U.A., (1970).

E

38. Everett, N. B., Garrett, W. E. & Simmons, B. S.;  
Am. J. Physiol. 178: 45, (1954).

F

39. Feldman, S.; Physicochemical Factors Influencing Drug Absorption from the Intramuscular Injection Site. Bull. Parenter. Drug Assoc. 28: 53-63, --- (1974).
40. Fielding, J.; Does Sarcoma Occur in Man After Intramuscular Iron?. Scand. J. Haematol. 29/Suppl. (32): 1-104, (1977).
41. Fox, H. & Chrisman, C.; The Ring Method of Measuring Surface Tension for Liquids of High Density and Low Surface Tension; J. Phys. Chem. 56:284, - (1952).
42. Freud, B. & Freud, H.; A Theory of the Ring Method for the Determination of Surface Tension. J. Am. Chem. Soc. 52: 1772-82, (1930).
43. Frumento, A. S.,  
Biofísica,  
Intermédica, editorial,  
Argentina, (1973).

G

44. Gamble, J. A. S., Dundee, J. W. & Assaf, R. A.; - Plasma Diazepam Levels After Single Dose Oral and Intramuscular Administration. Anaesthesia, 30 -- (2): 164-9, (1975).
45. Garisoain, M. J., Romero, M. L. & Yáñez, R.; Irritación Provocada por Vehículos no Acuosos Empleados en Inyectables. Tesis (Romero, M.L.), U.N.A.M. Fac. Quím., (1975).
46. Garisoain, M.J., Gómez, A. & Yáñez, R.; Irritación Provocada por Disolventes y Aditivos Utilizados en Inyectables, Vía Intradérmica. Tesis (Gómez, A.), Fa. Quím., U.A.P., (1976).

47. Garisoain, M.J. & Rodríguez, B.R.; Investigación de Partículas Contaminantes en Inyectables. Tesis (Rodríguez, B.R.), Fac. Quím., U.A.V., (1976).
48. Garisoain, M.J. & Martínez, C.; Factores Fisico--químicos que Intervienen en la Producción de Irritación en Inyectables. Tesis (Martínez, C.), --- Fac. Quím., U.A.V., (1979).
49. Gibaldi, M.,  
Pharmacokinetics,  
Marcel Dekker, Inc.,  
E.U.A., (1975).
50. Gibaldi, M.,  
Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics,  
2a. edición,  
Lea & Febiger,  
E.U.A., (1977).
51. Gill, J.,  
Design and Analysis of Experiments,  
Volúmenes I, II y III,  
The Iowa State University Press,  
E.U.A., (1978).
52. Ginsburg, C. M. et al; Comparative Pharmacokinetics of Amoxicillin and Ampicillin in Infants and Children. Pediatrics; 64: 627-31, (1979).
53. Goldstein, A.,  
Principles of Drug Action,  
2a. edición,  
John Wiley & Sons,  
E.U.A., (1974).
54. Gómez-Luz, R.,  
3er. Congreso Internacional de Quimioterapia,  
Vol. I,  
George Thieme Verlag Stuttgart,  
Alemania, (1964), a través de Ballard, (1968).
55. Goodhart, F. W. & Eichman, M. L.; Pharmaceutical Sciences-1975: Literature Review of Pharmaceutics II. J. Pharm. Sci. 65 (8): 1101-39, (1976).

56. Greenberg, G. Sarcoma After Intramuscular Iron In-  
jection. Brit. Med. J. I (6024):1508-9, (1976).
57. Greenblatt, D.J., Duhme, D.W. y Koch-Wesser, J.;  
Pain and Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation -  
After Intramuscular Digoxin. N. Eng. J. Med. ---  
288: 689, (1973).
58. Greenblatt, D. J. et al; Slow Absorption of Intra-  
muscular Chlordiazepoxide. New Engl. J. Med. 291  
(21: 1116-8, (1974).
59. Greenblatt, D. J. y Koch-Wesser, J.; Intramuscu-  
lar Injection of Drugs. Eng. J. Med. 295:542-5,  
(1976).
60. Greenblatt, D.J., et al; Serum Creatine Phosphoki-  
nase Concentrations After Intramuscular Chlordia-  
zepoxide and Its Solvent. J. Clin. Pharmacol. 16  
(2-3): 118-21, (1976).
61. Greenblatt, D.J., et al; Absorption of Oral and  
Intramuscular Chlordiazepoxide. Eur. J. Clin. --  
Pharmacol. 13 (4): 267-74, (1978).
62. Greenblatt, D.J. y Divoll, A.M.; Intramuscular In-  
jection-Site Complications. J. Am. Med. Assoc. -  
240 (6): 542-4, (1978).

## H

63. Harkins, W. y Jordan, H.; A Method for the Deter-  
mination of Surface and Interfacial Tension from  
the Maximum Pull on a Ring. J. Am. Chem. Soc. 52  
1751-72, (1930).
64. Herrera, S.N. y Esquivel, H. C.; Prueba de un Mi-  
crométodo para Cuantificar un Antimicrobiano en -  
Muestras muy pequeñas de Plasma y Líquido Cefalo-  
rraquídeo de Niños Recién Nacidos. Tesis, Fac. -  
Ciencias, U.N.A.M., (1977).

65. Hillestad, L., et al; Diazepam Metabolism in Normal Man. I. Serum Concentrations and Clinical Effects After Intravenous, Intramuscular and Oral Administration; Clin. Pharmacol. Ther. 16 (3): -- 479-84, (1974).
66. Hollister, L.F., et al; Studies of Delayed-Action Medication. V. Plasma Levels and Urinary Excretion of Four Different Dosage Forms of Chlorpromazine. Clin. Pharmacol. Therap. 11:49-59, (1970).
67. Hoppe, J.O., et al; Use of the Trypan Blue and Rabbit Eye Tests for Irritation. J. Am. Pharm. Ass. 39:147-51, (1950).
68. Herfindal, E.T., editor,  
Clinical Pharmacy and Therapeutics,  
The Williams & Wilkins Company,  
E.U.A., (1975).

I

69. Immelman, A., et al; Muscle Irritation Caused by Different Products Containing Oxytetracycline. J. S. Afr. Vet. Assoc. 49 (2):103-5, (1978).

J

70. Jain, J.K., et al; Localized Mucormycosis Following Intramuscular Corticosteroid; Case Report and Review of the Literature. Am. J. Med. Sci. 275: 209-16, (1978).
71. Jusko, W.J., et al; Ampicillin and Hetacillin Pharmacokinetics in Normal and Anephric Subjects. -- Clin. Pharm. and Therap. 14 (1): 90-99, (1972).

72. Jusko, W.J. y Lewis, G.P.; Comparison of Ampicillin and Hetacillin Pharmacokinetics in Man. J. Pharm. Sci. 62 (1): 69-76, (1973).
73. Jusko, W.J., Dittert, L.W. y DoLuisio, J.T.; Ampicillin. J. Am. Pharm. Assoc. 15:591-4, (1975).

K

74. Kahrmanis, R. y Pierpaoli, P.; Hetacillin Vs. Ampicillin. New Eng. J. Med. 285: 236-7, (1971).
75. Kakemi, K., et al; Adsorption of Drugs from the Skeletal Muscle of the Rats. 3. Effect of Water-Soluble Adjuvants and Vehicles on Intramuscular Absorption. Chem. Pharm. Bull. 20 (3):443-51, ---- (1972).
76. Kanto, J.; Plasma Concentrations of Diazepam and Its Metabolites After Peroral, Intramuscular and Rectal Administration Correlation Between Plasma Concentration and Sedatory Effect of Diazepam. - Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm. 12 (4): 427-32, (1975).
77. Kark, B. y Bocchi, M.; The behaviour of Creatine Phosphokinase in Serum After Intramuscular Injection of a Tetracyclin Preparation. Med. Klin. 70 (34): 1341-4, (1975).
78. Katchalsky, A.,  
Biophysics and Other Topics,  
Academic Press, Inc.,  
E.U.A., (1976).
79. Kienitz, Th. y Braun, F.D.; Local Skin Necrosis - After Intramuscular Injection. Munch. Med. Wschr. 118 (47):1515-8, (1976).  
Alemán.

80. Kinkel, A.W., Srith, T.C. y Oppelt, W.W.; Plasma Levels, Metabolism and Urinary Excretion of Diphenylhydantoin After Single Oral or Intramuscular Doses in Normal Volunteers. Pharmacologist, 17 (2): 107, (1975).
81. Klein, E.V.,  
Clinical Pharmacy,  
Elsevier, North-Holland Biomedical Press,  
Bélgica, (1977).
82. Klein, J.O., et al; Levels of Penicillin in Serum or Newborn Infants After Singular Intramuscular Doses of Benzathine Penicillin G. J. Pediat. 82: 1065-8, (1973).
83. Kobayashi, H., et al; Mechanism of the Inhibitory Effect of Polysorbate 80 on Intramuscular Absorption of Drugs. Chem. Pharm. Bull. 25 (4): 569-74, (1977).
84. Korttila, K., et al; Polyethylene Glycol as a Solvent for Diazepam: Bioavailability and Clinical Effects After Intramuscular and Rectal Administration and Precipitation from Intravenous Solutions. Acta Pharmacol. Toxicol. 39:104-17, (1976).
85. Kostenbauder, H. B., et al; Bioavailability and Single Dose Pharmacokinetics of Intramuscular Phenytoin. Clin. Pharmacol. Ther. 18 (4): 449-56, (1975).
86. Kobayashi, H., et al; Mechanism of the Inhibitory Effect of Surfactants on Intramuscular Absorption of Drugs. III. Chem. Pharm. Bull. 25 (7): 1547-54, (1977).
87. Kobayashi, H., et al; Effect of Ethanol on the Intramuscular Absorption of Water-Soluble Drugs in the Rat. Chem. Pharm. Bull. 25 (11): 2862-69, (1977).
88. Kobayashi, H., et al; Effect of Various Alcohols on the Intramuscular Absorption of Isonicotinamide in the Rat. Chem. Pharm. Bull. 25 (11): 3078-80, (1977).

89. Kuna, S. y Cuchie, F.T.; Local Irritation Caused by Streptomycin in Animals Compared to Pain Produced in Man. J. Pharm. Ass. 38 (9): 516-7, ---- (1949).

L

90. La Du, B.N.,  
Fundamentals of Drug Metabolism and Drug Disposition,  
The Williams & Wilkins Company,  
E.U.A., (1971).
91. Lewis, A.,  
Bioestadística,  
Compañía Editorial Continental,  
México, (1970).
92. Lindsay, R.E. y Hem, S.L.; Dosage form for Potassium Penicillin G Intravenous Infusion Solutions. Drug Dev. Commun. i (3): 211-32, (1974-75).
93. Loo, J.C.K. y Riegelman, S.; New Method for Calculating the Intrinsic Absorption Rate of Drugs. J. Pharm. Sci. 57: 918-28, (1968).
94. Loo, J., et al; Pharmacokinetics of Pivampicillin and Ampicillin in Man. Clin. Pharmacol. Ther. 16: 35-43, (1974).
95. Lund, B., et al; Pivampicillin and Ampicillin in Bile, Portal and Peripheral Blood. Clin. Pharmacol. Ther. 19: 587-91, (1976).

M

96. MacKinnon, A.E. y Bancewics, J.; Sarcoma After Injection of Intramuscular Iron. Brit. Med. J. 2: 277-9, (1973).

97. Maibach, H., editor,  
Animals Models in Dermatology,  
Churchill Livingstone,  
N.Y., (1973).
98. Málek, P., Kole, J., Herold, M. y Hoffman, J.; -  
Antibiot. Ann. (1957-58), a través de Ballard, -  
(1968).
99. Marshall, A.G.,  
Biophysical Chemistry,  
John Wiley & Sons,  
E.U.A., (1978).
100. Martin, R.B., editor,  
Hazards of Medication,  
J.B. Lippincott Company,  
E.U.A., (1971).
101. Martin, A. N., et al,  
Physical Chemistry,  
2a. edición,  
Lea & Febiger,  
E.U.A., (1969).
102. Martindale The Extra Pharmacopoeia,  
Blacow, N. W., editor,  
26ava. edición,  
The Pharmaceutical Press,  
Londres, (1972).
103. Martínez, M.J., Reinstein, J., Katona, G. y ----  
Ulloa, S.R.; Estudio Enzimológico del Líquido Si-  
novial. Tesis (Martínez, M.J.), Fac. Quím. U.N.  
A.M., (1972).
104. Mayersohn, M. y Endrenyi, L. Relative Bioavaila-  
bility of Commercial Ampicillin Formulations in  
Man. Can. Med. Ass. J. 109:989-93, (1973).
105. McLean, J.A., Barlow, P.F. y Sheldon, J.M.; J. A  
llergy, 35:52, (1964), a través de Ballard, ----  
(1968).

106. McMahon, G., editor,  
Volumen III,  
Pharmacokinetics, Drug Metabolism and  
Drug Interactions,  
Futura Publishing Company,  
E.U.A., (1974).
107. Meyers, F.,  
Review of Medical Pharmacology,  
5a. edición,  
Lange Medical Publications,  
E.U.A., (1974).
108. Morselli, P., editor,  
Drug Interactions,  
Raven Press,  
E.U.A., (1974).
109. Monash, S. y Gibbs, D.; Anaesthesia Analgesia. -  
Current Res. 38: 265, (1959), a través de Ballard  
(1968).
110. Muiznicks, V.E. y Ricciati, D.J.; Intramuscular  
Injections: Considerations for Five Drugs. Can.  
J. Hosp. Pharm. 148: 142-3, (1977).

N

111. Nethol, V.,  
Farmacotecnia Cosmética,  
Editora Platense,  
Argentina, (1972).
112. Nguyen Phobg Chau; Linear Pharmacokinetic Models:  
Geometric Construction to Determine Transfer and  
Elimination Rate Constants. J. Pharmacok. Bioph.  
5 (2): 147-59, (1977).
113. Notari, R.E.,  
Biopharmaceutics and Pharmacokinetics,  
Marcel Dekker, Inc.,  
E.U.A., (1971).

O

113. Owen, C.; A Study of Organic Parachors. II Temperature, and III Constitutive Variations of a Series of Tertiary Alcohols. J. Am. Chem. Soc. 61: 900-5, (1939).

P

114. Parrot, E. L.,  
Pharmaceutical Technology,  
Burgess Publishing Company,  
E.U.A., (1970).
115. Perret, W.; Forensicamedical Assessment of Severe Local Necroses Following Intramuscular Injections. Med. Klin. 70 (1):31-4, (1975). Alemán.
116. Perry, R. H., editor,  
Chemical Engineer's Handbook,  
5a. edición,  
Mc Graw-Hill Kogakusha, LTD,  
Japón, (1973).
117. Poot, F. y Alfaro, J.J.; Determinación de Materia Extraña en Inyectables por Microscopía y Microfiltración. Tesis (Alfaro, J.J.), E.N.C.B., I.P.N., (1972).

R

118. Rasmussen, F. y Svendsen, O.; Tissue Damage and Concentration at the Injection Site After Intramuscular Injection of Chemoterapeutics and Vehicles in Pigs. Res. Vet. Sci. 20 (1): 55-60, --- (1976).

119. Rasmussen, F.; Tissue Damage at the Injection Site After Intramuscular Injection of Drugs. Vet. Sci. Commun. 2 (3):173-82, (1978).
120. Reeves, D.S., et al; Effect of the Site of Intramuscular Injection Upon Serum Levels on Antibiotics. Proc. Int. Congr. Chemoter. 8th. 1:487-9, (1974).
121. Reeves, D.S., et al; Availability of Three Antibiotics After Intramuscular Injection Into Thigh and Buttock. Lancet 2 (7894): 1421-1, (1974).
122. Remington's Pharmaceutical Sciences, Chase, G.D., editor, 14ava. edición, Mack Publishing Co., E.U.A., (1970).
123. Robertson, A.G. y Dick, W.C.; Intramuscular Iron and Local Oncogenesis. Br. Med. J. 1:946, (1977).
124. Roe, F.J.C.; Clin. Pharmacol. Therap., 7: 77, -- (1966), a través de Ballard, (1968).
125. Rose, S. y Price, P.; Effect of Intramuscular Injections on Serum Creatine Phosphokinase. J. Amer. Med. Ass. 225:417, (1973).
126. Ross, S. y Chen, E. S.; Absorption and Thermodynamics at the Liquid-Liquid Interface. Ind. Eng. Chem. 57 (7): 40-52, (1965).
127. Russell, R. Miller, editor, Drug Effects in Hospitalized Patients, John Wiley & Sons, E.U.A., (1976).

S

128. Saidman, L. J. y Eger, E. I.; Uptake and Distribution of Thiopental After Oral, Rectal and Intramuscular Administration. Effects of Hepatic Metabolism and Injection Site Blood Flow. Clin. Pharmacol. Ther. 14: 12-20, (1973).
129. Sauerwein, H.P., Brouwer, Th. y Dunning, A.J.; - Creatine Phosphokinase Myocardial Infarction and Intramuscular Injection. Ned. T. Geneesk. 119 - (37):1399-402, (1975).
130. Shah, A.C. y Herd, A.K.; Biopharmaceutics. State of the Art. J. Pharm.. Sci. 62 (8): 1228-41, --- (1973).
131. Shintani, S. et al; A New Method to Determine -- the Irritation of Drugs After Intramuscular Injection in Rabbits. Toxic. Appl. Pharm. Col. 11 293, (1967).
132. Sidell, F.R., Culver, D.L. y Kaminskis, A.; Serum Creatine Phosphokinase Activity After Intramuscular Injection: Effect of Dose, Concentra--- tion and Volume. J. Am. Med. Assoc. 229: 1894-- 7, (1974).
133. Sidell, F.R.; Modification by Diluents of Effects of Intramuscular Atropine on Heart Rate in Man. Clin. Pharmacol. Ther. 16: 711-5, (1974).
134. Silvestrini, B., editor, Inflammation, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, (1968).
135. Sprowls, J., editor, Prescription Pharmacy, Lippincott, Col., E.U.A., (1970).

136. Steiness, E., et al; Plasma Digoxin After Parenteral Administration: Local Reaction After Intramuscular Injection. Clin. Pharmacol. Ther. 16 (3): 430-34, (1974).
137. Steiness, E., et al; Local Necrosis Following Intramuscular Injection. Ugeskr. Laeg. 138 (48): 3039-41, (1976).
138. Stone, P.W. y Miller, W.B. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 71: 529, (1949), a través de Ballard, (1968).
139. Sund, R.B. y Schow, J.; Acta Pharmacol. Toxicol. 21: 313, (1964). A través de Ballard, (1968).
140. Svard, P.O. y Lindvall, S.J.; J. Pharm. Pharmacol. 13: 650, (1961).
141. Svendsen, O., et al; The Loss of Creatine Phosphokinase (CK) from Intramuscular Injection Sites in Rabbits. A Predictive Tool for Local Toxicity. Arch. Toxicol. 41 (2) suppl: 409, (1979).
142. Svendsen, O., et.al; The Loss of Creatine Phosphokinase (CK) from Intramuscular Injection Sites in Rabbits. A Predictive Tool for Local Toxicity. Acta Pharmacol Toxicol. 44 (5):324-8, (1979).
143. Swarbrick, J. editor,  
Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences,  
Biopharmaceutics,  
Lea & Febiger,  
E.U.A., (1970).
144. Swarbrick, J., editor,  
Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences,  
Dosage Form Design and Bioavailability,  
Lea & Febiger,  
E.U.A., (1973).

145. Swidler, G.,  
Handbook of Drug Interactions,  
Wiley Interscience,  
E.U.A., (1971).

T

146. Texier, L., Gauthier, Y., et al; Lumbar and Gluteal Scleroderma due to Intramuscular Injections of Vitamin K<sub>1</sub>. Bordeaux Med. 7(10):1571-83, --- (1974). Francés.
147. Turco, S. y King, R.E.,  
Sterile Dosage Forms,  
Lea & Febiger,  
E.U.A., (1974).
148. Tuttle, C.B.; Intramuscular Injections and Bioavailability. Am. J. Hosp. Pharm. 34 (9): 965-8, (1977).

U

149. Ulloa, L.S.; Plática dada en el Hospital General de la S.S.A., noviembre 14, (1979).
150. Ulloa, L. S.; Niveles de Enzimas Lisosómicas en Pacientes con Enfermedades de la Colágena. Tesis, Fac. de Medicina, U.N.A.M., (1966).

V

151. Vaughan, D.P. y Trainor, A.; Derivation of General Equations for Linear Mammillary Models When the Drug is Administered by Different Routes. - J. Pharmacok. Biopharm. 3 (3): 203-18, (1975).
152. Viswanathan, C.T., Booker, H.E. y Welling, F.G.; Bioavailability of Oral and Intramuscular Phenobarbital. J. Clin. Pharmacol. 18 (2-3): 100-5, (1978).
153. Vukovich, R.A.; The Effect of Multiple Intramuscular Placebo Injections on Injection Site Tolerance and Serum Creatine Phosphokinase Activity. Crr. Ther. Res. 18 (5): 706-10, (1975).

W

154. Wagner, J.G.; Application of the Wagner-Nelson Absorption Method to the Two-Compartment Open Model. J. Pharmacok. Biopharmac. 2 (6): 469-86, -- (1974).
155. Wagner, J. G.; Application of the Loo Riegelman Absorption Method. J. Pharmacok. Biopharm. 3 -- (1): 51-67, (1975).
156. Wagner, J. G.,  
Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics,  
Drug Intelligence, Co.  
E.U.A., (1975).
157. Wagner, J.,  
Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics,  
Drug Intelligence Publications,  
E.U.A., (1971).

158. Waligóra, B. y Grabowska, A.; Adsorption of Tricyclic Compounds of Dibenzazepine and Dibenzocloheptadiene Type on the Water-Air Interface. - Pol. J. Pharmacol. Pharm. 25: 207-15, (1973).
159. Watkins, J.,  
Adverse Response to Intravenous Drugs,  
Academic Press,  
Inglaterra, (1978).
160. Weinbre, K., Salm, R. y Greenberg, G.; Intramuscular Injections of Iron Compounds and Oncogenesis in Man. Br. Med. J. 1 (6114): 683-5, (1978).
161. Weast, R. C., editor,  
Handbook of Chemistry and Physics,  
C R.C.,  
55ava. edición,  
E.U.A., (1974).
162. Wilder, B.J. y Ramsay, R.E.; Oral and Intramuscular Phenytoin. Pharmacol. Ther. 19 (3): 360-4, (1976).
163. Wilder, B.J., et al; A Method for Shifting from Oral to Intramuscular Diphenylhydantoin Administration. Clin. Pharmacol. Ther. 16 (3): 507-13, (1974).
164. Wirth, K., et al; Kinetics of Ampicillin, Oxacillin and Carbenicillin Following Short Intravenous Infusion in Man. Arzneim. Forsch. 26:1709-15, (1976). Alemán.

Z

165. Zolov, B.; ibid, 23:237, (1965). A través de -- Ballard, (1968).