

# INYECTABLES



A. GENERALIDADES: 1. Definición

2. Clasificación

3. Componentes de la formulación

4. Envases

5. Elaboración

6. Ensayos

B. SOLUCIONES PARENTERALES

C. LIOFILIZACIÓN

D. SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA POR VIA PARENTERAL

# BIBLIOGRAFÍA

- FNA VI Ed. y 7º Ed.
- USP
- Farmacotecnia Teórica y Práctica (Tomo VI). J. Helman
- Farmacia Práctica de Remington
- Los inyectables en farmacia. J.F. De Casadevante.
- Tecnología farmacéutica. Alfred Där
- Parenteral technology manual. Michael J. Graves
- Tecnología farmacéutica Vol. II: Formas farmacéuticas. José L. Vila Jato (Ed. Síntesis)
- Farmacia galénica. A. Le Hir. Ed. Masson. 1995

# Temas conocidos relacionados:

- Vías de administración
- Agua
- Piretógenos
- Envases
- Esterilización
- Isotonicidad

# DEFINICIÓN

- Según FNA VI Ed. un inyectable es una forma farmacéutica líquida o semilíquida, estéril, constituida por uno o más principios medicamentosos disueltos o interpuestos de manera homogénea en un excipiente apropiado y destinada a suministrarse por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa, intrarraquídea u otra vía parenteral.
- Según FA7 son productos fluidos formulados para ser administrados a través de piel o mucosas. Estos productos se deben preparar mediante procedimientos que garanticen el cumplimiento de los requisitos establecidos por la Farmacopea para esterilidad, pirogénos, partículas extrañas, etc. y contienen, si fuera necesario, inhibidores para el crecimiento de microorganismos.

# Denominaciones oficiales:

- **Solución inyectable**: preparaciones líquidas que son sistemas homogéneos.
- **Para inyección**: Sólidos que al agregarles vehículos apropiados forman soluciones que cumplen con todos los requisitos generales aplicables a las soluciones inyectables.
- **Emulsión inyectable**: Preparaciones líquidas que son emulsiones de fase externa acuosa u oleosa.
- **Suspensión inyectable**: Preparaciones líquidas de sólidos suspendidos en medios líquidos apropiados. No deben emplearse para la administración intravenosa o intratecal.
- **Para suspensión inyectable**: Sólidos que mediante el agregado de vehículos apropiados resultan en preparaciones que cumplen con todos los requisitos generales aplicables a las Suspensiones inyectables.

# 210. Determinación del contenido extraíble del envase

- Los envases de las formulaciones inyectables deben llenarse con un volumen ligeramente en exceso del declarado en el rótulo.
- El exceso de volumen recomendado es:

<b>Vol. Declarado (ml)</b>	<b>Líqu. Móviles</b>	<b>Líqu. viscosos</b>
0,5	0,1 ml	0,12 ml
1,0	0,1 ml	0,15 ml
2,0	0,15 ml	0,25 ml
5,0	0,30 ml	0,50 ml
10,0	0,50 ml	0,70 ml
20,0	0,60 ml	0,90 ml
30,0	0,80 ml	1,20 ml
50,0 o más	2%	3%

# Inyectables de grandes y pequeños volúmenes

- En nuestra Farmacopea, una formulación inyectable de gran volumen corresponde a un inyectable monodosis destinado a la administración intravenosa, envasado en recipientes que contengan un volumen mayor o igual a 100 ml. La designación de formulación inyectable de pequeño volumen se refiere a un inyectable envasado en recipientes que contengan un volumen menor a 100 ml.

# Inyectable (F.F.)

Son preparaciones estériles destinadas a ser inyectadas, administradas por perfusión o implantadas en el cuerpo humano o animal.

Esta definición abarca 5 tipos de preparación distintos:

-  preparaciones inyectables
-  preparaciones inyectables para perfusión (preparados para infusión)
-  preparaciones a diluir para uso parenteral (soluc concentradas)
-  polvos para uso parenteral (liofilizados)
-  implantes

# REQUISITOS:

- Estéril
- Homogénea
- Libre de pirogenos (definir, características, localización, precauciones para evitarlos)
- Exacta dosificación
- Estable fisicoquímicamente (pH, oxidación, calor, luz, etc.)
- Indoloro (neutralidad, isotonía)
- Límpido y exento de partículas extrañas

# pH

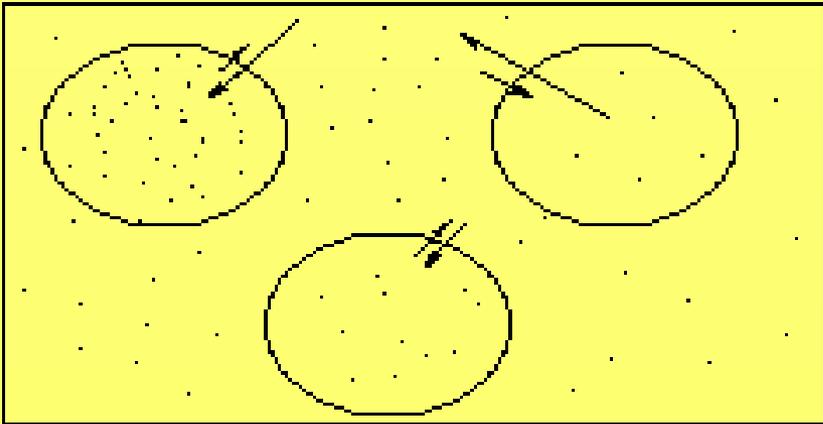
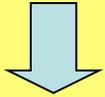
- Al igual que en el caso de colirios, el pH condiciona:
  - la tolerancia fisiológica (sangre, linfa y líquido cefalorraquídeo 7,35-7,4)
  - la estabilidad (insulina 2,5-3,5; vitamina C 5-6)
  - la actividad del principio activo
- Las desviaciones del pH fisiológico provocan dolor, inflamación y lesiones.
- La sangre tiene capacidad tampón.
- El ajuste de pH puede hacerse:
  - con ácidos o bases
  - con soluciones reguladoras: peor toleradas, no se emplean cuando se deben administrar grandes volúmenes ni cuando el pH es cercano al fisiológico.
- Cuando el problema que lleva a alterar el pH es la estabilidad, la alternativa es liofilizar.

# Isotonía

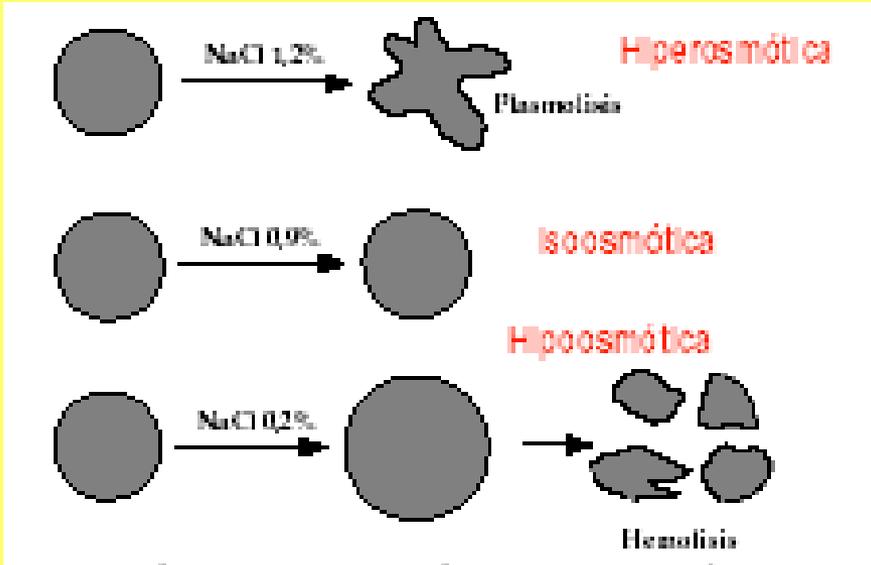
- La isotonía es particularmente importante en el caso de la vía intravenosa.
- Recordar que una solución puede ser isoosmótica (parámetro fisicoquímico), pero no isotónica (compatibilidad fisiológica), en el caso que algún soluto pueda atravesar membranas.
- La isotonía se controla mediante:
  - estudio hemolítico: solución + sangre humana defibrinada = centrifugar, ensayo colorimétrico del sobrenadante (curva de calibrado con ClNa 3,2-5,2% P/V).
  - hematocrito: M + sc. a ensayar = vol. GR < o > que control.

Sol. hipotónica

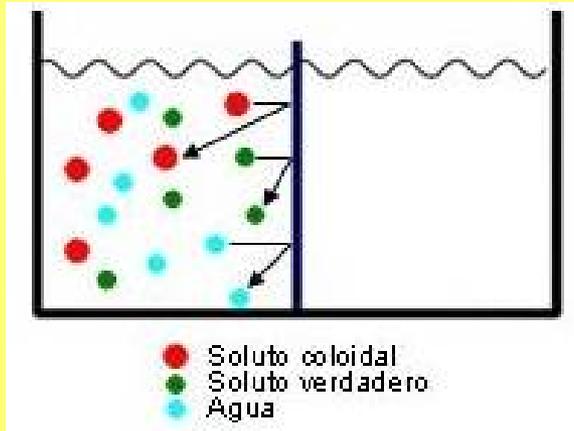
Sol. hipertónica



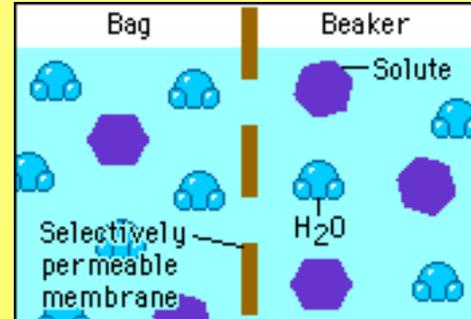
Sol. isotónica



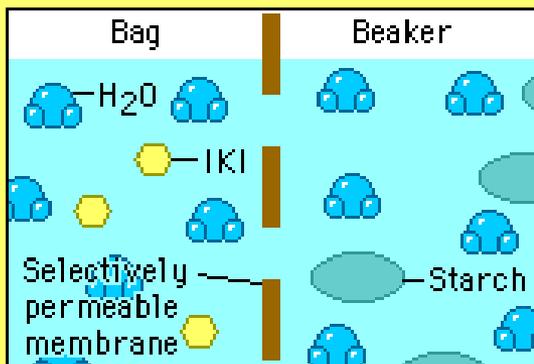
### Membr. impermeable



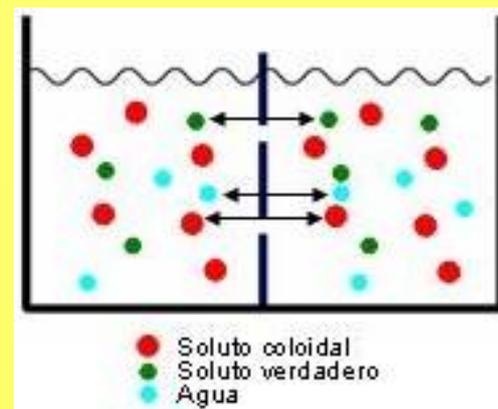
### Membr. semipermeable



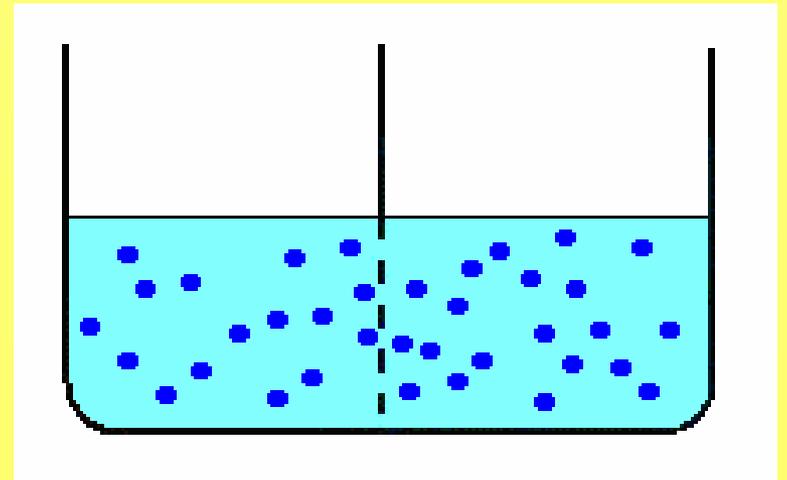
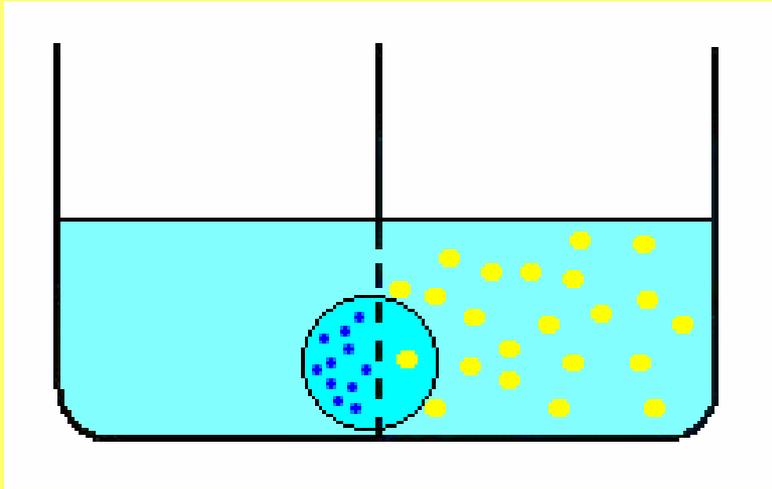
### Membr. diálisis



### Membr. permeable



# Osmosis y difusión



<b>VENTAJAS</b>	<b>DESVENTAJAS</b>
Acción rápida en urgencias	Requiere personal adiestrado en la aplicación
Elude el tracto gastrointestinal	Requiere un equipo de administración
Mejor predicción de los niveles sanguíneos	Dolor
Menor dosis (mayor biodisponibilidad)	Mayor riesgo por eludir barreras de defensa
Alternativa en pacientes que no degluten	Máximas exigencias en elaboración y control
Posibilita acción localizada (articulación)	

# Aplicaciones

- Acción farmacológica
- Equilibrio hidro-electrolítico
- Nutrición
- Diálisis

# Clasificación por forma fisicoquímica:

- soluciones
- suspensiones (por insolubilidad en la concentración requerida o para lograr acción prolongada - sólo para vías intramuscular o subcutánea)
- emulsiones (para el aporte de calorías y ácidos grasos esenciales)
- sólidos secos

# Clasificación por vía de administración:

- *intradérmica*: en métodos diagnóstico, estudios de alergenidad, vacunas. Sitio adm: en el espesor de la epidermis, bajo el estrato córneo. Volúmen: 0,1-0,5 ml.
- *subcutánea*: debajo de la piel, en tejido graso. Se debe verificar que no se haya ingresado accidentalmente a un vaso sanguíneo. Se utiliza la parte superior del brazo, la superficie anterior del muslo o la porción inferior del abdomen. Para adm. vacunas, insulina, escopolamina, epinefrina, etc. Vol. Adm: entre 1 y 1,5 ml, se debe ajustar pH y tonicidad. Se administra con aguja 22G o menor. Una vez administrado se genera un depósito desde donde el p. a. es absorbido.

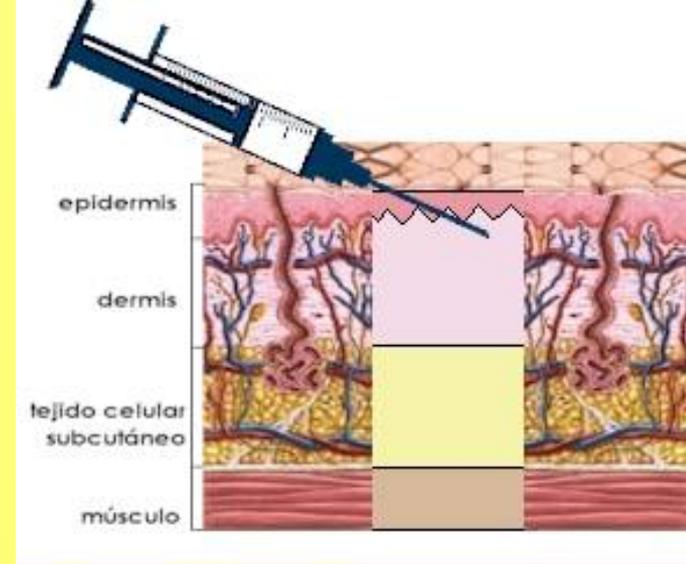


Figura 1.- Vía intradérmica

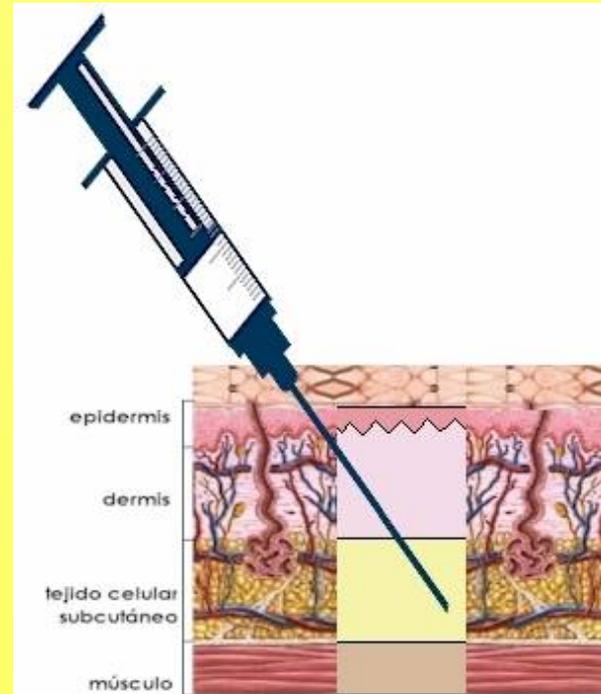


Figura 2.- Vía subcutánea o hipodérmica

# Clasificación por vía de administración:

- *intramuscular*: Se aplica en el cuadrante súpero-externo del glúteo o en el músculo deltoides o en el muslo. Debe depositarse la medicación en la fibra muscular, bajo la capa subcutánea. Vol.: entre 1 y 3 ml (máximo 5 ml para administrar en glúteos y 2 ml en deltoides). Esta vía le sigue en rapidez de absorción a la iv. Permite la administración de sustancias irritantes, aceites, suspensiones, emulsiones. Se genera un depósito desde donde se absorbe el p. a.

- *intravenosa*: Se pueden administrar volúmenes pequeños o grandes de soluciones acuosas o emulsiones (nada debe precipitar en contacto con la sangre). Si la preparación es irritante, se deberán administrar pequeños volúmenes en forma lenta. El inicio de acción es rápido, excelente predicción de los niveles plasmáticos, pero también el efecto es irreversible si es adverso. Se emplea la vena antecubital.

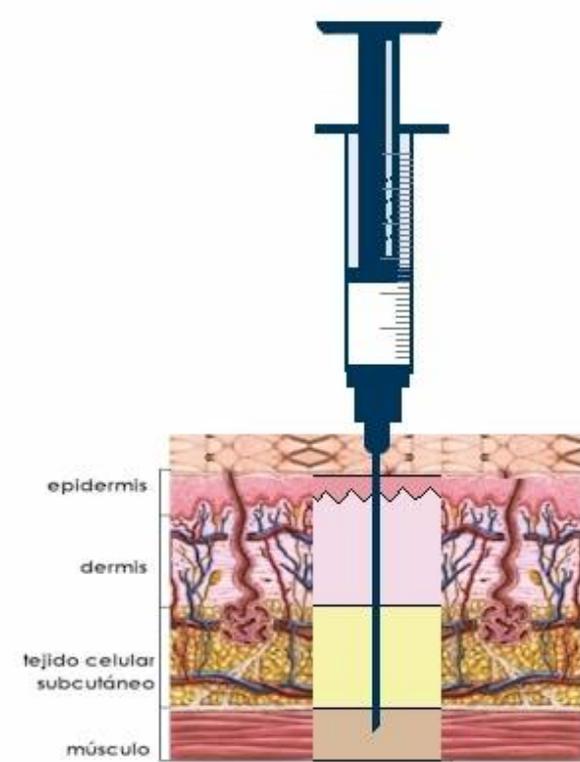
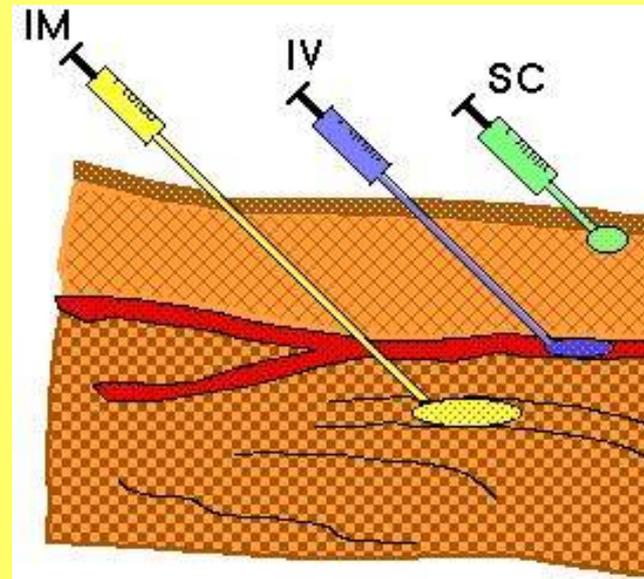


Figura 3.- Vía intramuscular

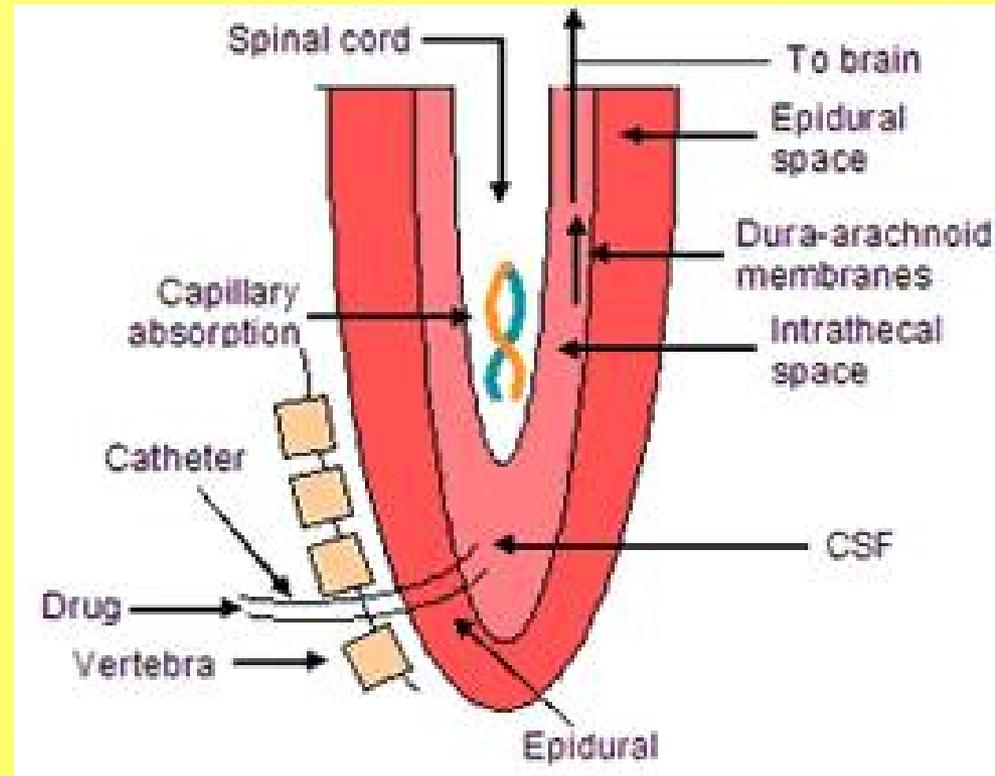


# Clasificación por vía de administración:

- *intracardiaca*: en casos severos de ataque cardíaco, para administrar soluciones irritantes o hipertónicas (ej. glucosa 70%) mediante cateter vascular central. Medios de contraste.
- *intrapleural*: en la cavidad pleural o pulmón. Más usada para remover líquidos.
- *intraarticular*: se emplea para lograr un efecto local mediante administración de antiinflamatorios en artritis.
- *intraperitoneal*: para soluciones de diálisis.
- *intraarterial*: poco frecuente. Se ha empleado en radiofármacos, antineoplásicos, antibióticos.

# Clasificación por vía de administración:

- intrarraquídea
- *intratecal*: en el fluido espinal cerebral por el espacio subaracnoideo de la médula espinal. Se emplea para anestesia. Volúmen: 1-2 ml.
- *intracisternal y peridural*: en la cisterna intracraneal y duramadre de la médula.
- *epidural*: en el espacio epidural de la médula espinal.



# Vías de administración

Vía	Lugar	Volumen	Ej. uso
Intravenosa	Vena	Variable	Adm fármacos Nutric. Parent.
Intramuscular	Músculo	0,1 – 5 ml	Fármacos - Vacunas
Subcutánea	Tejido conectivo	1 – 1,5 ml	Insulina - Vacunas
Intradérmica	Dermis	0,1 – 0,5 ml	Diagn - Vacunas
Intraarticular	Saco sinovial	Pequeño	Acc. Local
Intratecal	Espacio subaracnoideo Extremo caudal méd. espinal	-	Diagn – Tratam meningitis
Peridural	Esp. peridural ME	Variable	Anestesia
Intravítrea Intraocular	Humor vítreo	Bajo	Tratam. Retinitis
Intracardiaca	Musc. Card.	Pequeño	Ataque card.
Intraarterial	Arteria	Variable	Contraste radiiopaco Infusión antineopl.

# Clasificación por su volumen:

- soluciones para inyección (administración de p.a. en pequeños volúmenes)
- soluciones para infusión (grandes volúmenes, mayores que 100 ml, para administración de electrolitos, nutrición parenteral y regulación del balance hídrico)

Por la cantidad de dosis contenida  
en el envase primario:

- Unidosis
- Multidosis

# Componentes de la formulación:

- Principio/s activo/s
- Vehículo:
  - Agua destilada apirógena
  - No acuoso: para principios insolubles en agua o que se descomponen en presencia de agua o cuando se desea lograr un retardo en la absorción. Con estos vehículos disminuye la probabilidad de contaminación microbiana y aumenta la de contaminación química.
    - Oleosos: aceites de almidón, oliva, maíz, oleato de etilo, acetato de etilo, miristrato de isopropilo.
    - Miscibles con agua: alcoholes (máx. 20-25%), polialcoholes: propilenglicol, glicerol, polietilenglicol, ésteres, dimetilsulfóxido, etc.

# FA7

- **Vehículos acuosos.** Los vehículos para inyectables deben satisfacer los requisitos de <340> Ensayo de pirogénos o de <330> Ensayo de endotoxinas bacterianas, según se especifique. El Agua para inyectables se emplea generalmente como vehículo, a menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente. El cloruro de sodio u otro agente isotonzante pueden agregarse en cantidades suficientes para obtener una solución isotónica.
- **Otros vehículos.** Los aceites fijos que se empleen como vehículos no acuosos para inyectables, deberán tener un índice de saponificación entre 185 y 200 (Ver 480. Grasas y aceites fijos) y un índice de yodo entre 79 y 141 (Ver 480. Grasas y aceites fijos).
- Pueden emplearse éstos u otros vehículos no acuosos, siempre y cuando sean inocuos en la proporción y volumen que se administran y no interfieran con la eficacia terapéutica del preparado.

# Componentes de la formulación:

- **Sustancias auxiliares.** Cuando sea necesario aumentar la estabilidad, pueden agregarse sustancias apropiadas, a menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente, siempre que sean inocuas en las cant adm y no interfieran con la eficacia terapéutica o con los ensayos y valoraciones especificadas. No pueden agregarse sustancias colorantes sólo para dar color a la preparación final de una formulación inyectable (Ver Sust auxiliares en Consideraciones generales).
- Los inyectables de gran vol no deben contener conservantes ni colorantes. Tampoco estabilizantes a menos que se especifique lo contrario en la monografía corresp
- Tener especial cuidado en la selección y empleo de sust auxiliares que se incorporan en inyectables que se adm en vol > 5 ml y > 100 ml. A menos que se especifique de otro modo, deben considerarse las sig recomendaciones: 0,01% para agentes que contengan mercurio y agentes tensioactivos catiónicos; 0,5% para clorobutanol, cresol y fenol; 0,2% para dióxido de azufre o una cantidad equivalente de sulfito, bisulfito, metabisulfito de potasio o de sodio.
- Viscosantes: en las suspensiones
- Anestésicos locales: alcohol bencílico, lidocaína, asociados con vasoconstrictores como la epinefrina cuando se desea acción local.
- Solubilizantes: co-solventes

# Componentes de la formulación:

- Conservadores antimicrobianos: en envases multidosis y cuando se preparan por procedimiento aséptico sin esterilización final. No se emplean cuando hay acceso al líquido cefalorraquídeo (vía espinal o peridural) ni cuando se administran vol > 15 ml. Ej. organomercuriales, amonios cuaternarios, fenol, parabenos.
- Antioxidantes: Ej. ácido ascórbico y deriv, tocoferoles, galatos, BHA, BHT. Otro recurso es envasar en atmósfera inerte.
- Quelantes: EDTA
- Agentes de difusión: en la vía subcutánea. Ej. hialuronidasa, tiomucasa. No se deben utilizar cerca de focos infecciosos pues ayudarían a la diseminación de la infección.
- Tensioactivos: los no iónicos son los más usados por ser los menos tóxicos. Cuidar incompatibilidades, ej. Span neutralizan antimicrobianos. Los catiónicos (amonios cuaternarios) son también conservadores. Se emplean para solubilizar esteroides, vit liposolubles, algunos ATB, barbitúricos. Cuidado con su poder hemolítico.
- Reguladores de pH: Se prefieren los ácidos y bases antes que las soluciones reg. Tener en cuenta la tolerancia fisiológica cuando hay que administrar grandes vol. Es importante tener en cuenta este factor en las vías sc e im.
- Isotonizantes: También importantes en grandes vol. Ej. CNa, ClK, glucosa.
- Crioprotectores: para liofilizados. Se emplean con este fin polioles (glucosa, fructosa, lactosa, etc.), proteínas y aa (prolina, lisina, albúmina) y electrolitos (cloruro, sodio, potasio, calcio).

# Diseño y formulación:

## Tener en cuenta:

- Solubilidad:
  - en agua a temperatura ambiente y rango de pH entre 4 y 9.
  - si es insoluble en agua se analizarán formas de solubilizar o dispersar homogéneamente o se buscarán otros solventes.
- Estabilidad: estudiar la posibilidad de cambios físicos o químicos con la temperatura, pH, distintos procedimientos de esterilización. Si es inestable en solución se puede liofilizar.
- Incompatibilidades: con los componentes de la formulación y con los materiales de envase.
- Biodisponibilidad.



# Tipos de envase:



- **Ampollas de vidrio:** es el envase más seguro. Se fabrican hasta 25 ml.
- **Frascos de vidrio de pequeño vol:** para contener más de una dosis o polvos. Vol disponibles: 5 - 250 ml. El cierre se logra mediante un tapón que debe asegurar hermeticidad después de cada extracción, no aportar sust extrañas, ni adsorber componentes de la formulación.
- **Frascos de vidrio de gran vol:** frascos Baxter de hasta 1000 ml.
- **Bolsas plásticas:** transparencia según el material, permeable a gases y vapores, contienen sustancias extrañas, son livianos, fáciles de manejar, flexibles, sin tubuladuras internas.
- **Cartuchos:** se emplean en odontología dentro de un portacartucho para anestesia local.
- **Jeringas pre-llenadas:** se combinan más de un material en contacto con el medicamento.



CÓDIGO	COLOR	Longitud de jeringa (mm)					x CAJA
		8	13	16	21	35	
25 G		•			•	•	100 u
27 G				•	•	•	100 u
30 G			•	•	•		100 u

 TERUMO®

**Agujas dentales**  
para anestesia



# Materiales de envase:

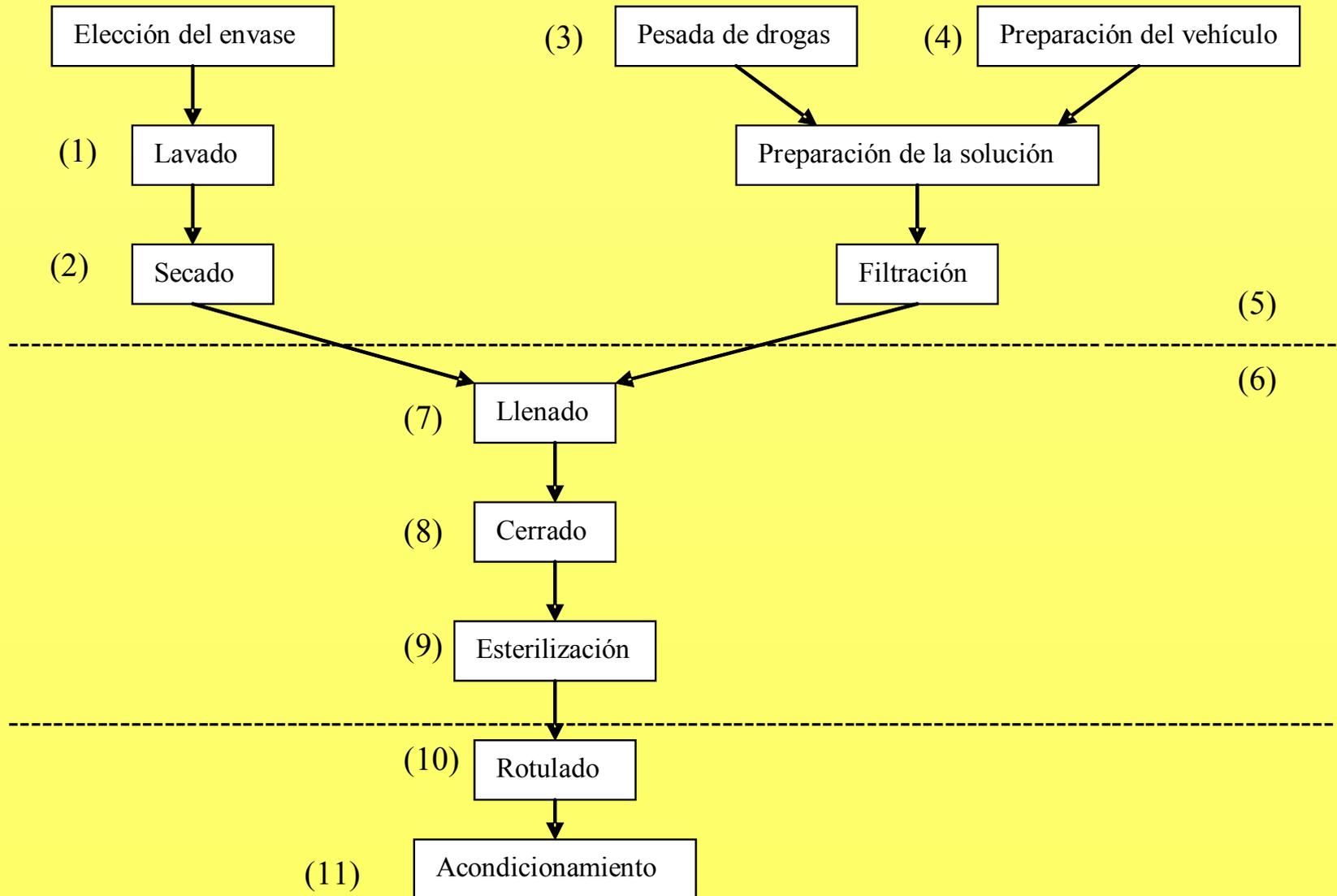
- **Vidrio:** Resistente a la esterilización. Calidad de acuerdo a monografía oficial (no ceder excesiva alcalinidad):
  - borosilicato: el más resistente para ampollas o frascos
  - sódico cálcico tratdo: para inyectables acuosos
  - sódico cálcico siliconado (duros): para ampollas o frascos que contendrán líquidos oleosos, alcalinos o polvos
  - férrico: no apto
- **Plásticos:** deben ser inertes (no ser atacado por el contenido ni ceder sustancias extrañas), transparente (para permitir la inspección visual del contenido), colapsable, de porosidad selectiva, resistente a la temperatura, no alterarse con el tiempo. En el caso de polietileno debe ser virgen, químicamente puro, sin plastificantes ni estabilizantes. En los últimos tiempos creció el uso del PVC.
- **Elastómeros**



Siempre transparente  
(control visual):  
incoloro o topacio



# Elaboración



# Elaboración:

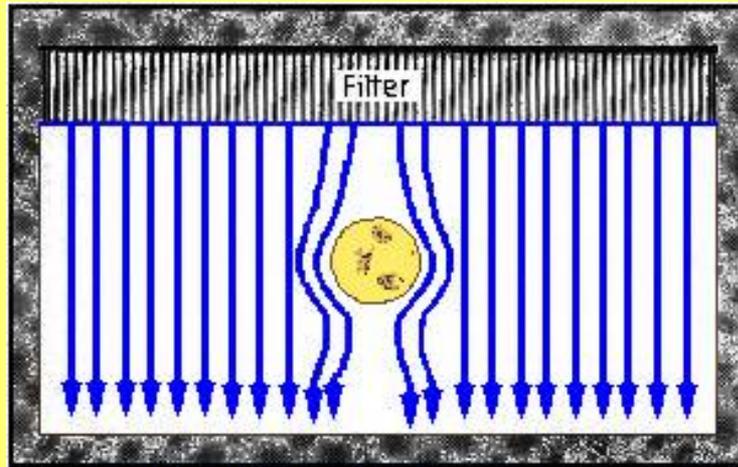
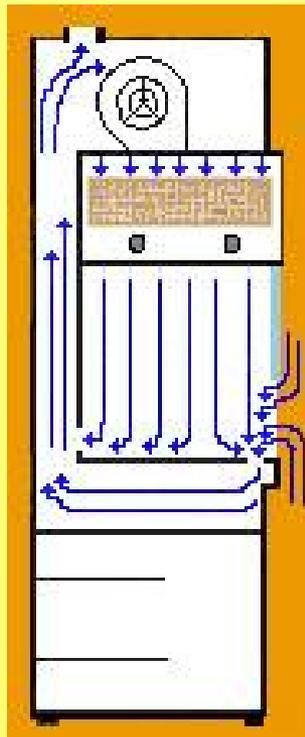
- En todo el proceso de elaboración deberán evitarse: la contaminación microbiana, la inclusión de partículas extrañas y de pirogénos. Para ello se deben asegurar condiciones ambientales óptimas mediante el tratamiento previo de equipos y ambientes, así como de envases y accesorios.
- (1) Lavado automático en máquinas que proveen chorro de agua a presión, enjuague con agua purificada a presión, etc. Los tapones se lavan en equipos especiales.
- (2) Secado de envases de vidrio en estufa: simultáneamente pre-esteriliza y despirogena. Los tapones se secan en máquinas centrífugas y se pueden esterilizar en autoclave. Los envases plásticos se pueden esterilizar por óxido de etileno o radiación. Cuando el envase está destinado a contener un polvo se deben siliconar la superficie interna del envase y el tapón.
- (3) Las drogas que se emplean son de gran pureza.
- (4) En el caso de agua deberá ser apirógena. En el caso de aceite, depurado y esterilizado (ver monografía).

# Elaboración:

- (5) Todas las áreas de preparación deben tener un importante nivel de higiene. Deben estar controlados la cantidad de partículas, humedad relativa, presión interna respecto del exterior y temperatura.
- (6) Zona más crítica: clase A, rodeada de áreas intermedias de limpieza.
- (7) Se dosifica la solución filtrada en los envases preparados lo más rápidamente posible, calculando un exceso de vol según expresa la FNA, cuidando de no mojar el cuello de las ampollas y eventualmente finalizando con la inyección de gas inerte.
- (8) En las ampollas se cierra con soplete, pudiendo quedar fallas de hermeticidad o carbonización de restos que quedaran en el cuello.
- (9) Se selecciona el método según la tolerancia del producto en su envase final. Se debe hacer inmediatamente después del llenado. El método de elección es por calor húmedo. También es muy usada la filtración y posterior procedimiento aséptico.
- (10) Mínimamente debe indicarse el nombre, N° de lote, dosis, vía de administración. Debe permitir la visualización del contenido.
- (11) Sobreenvase y accesorios.

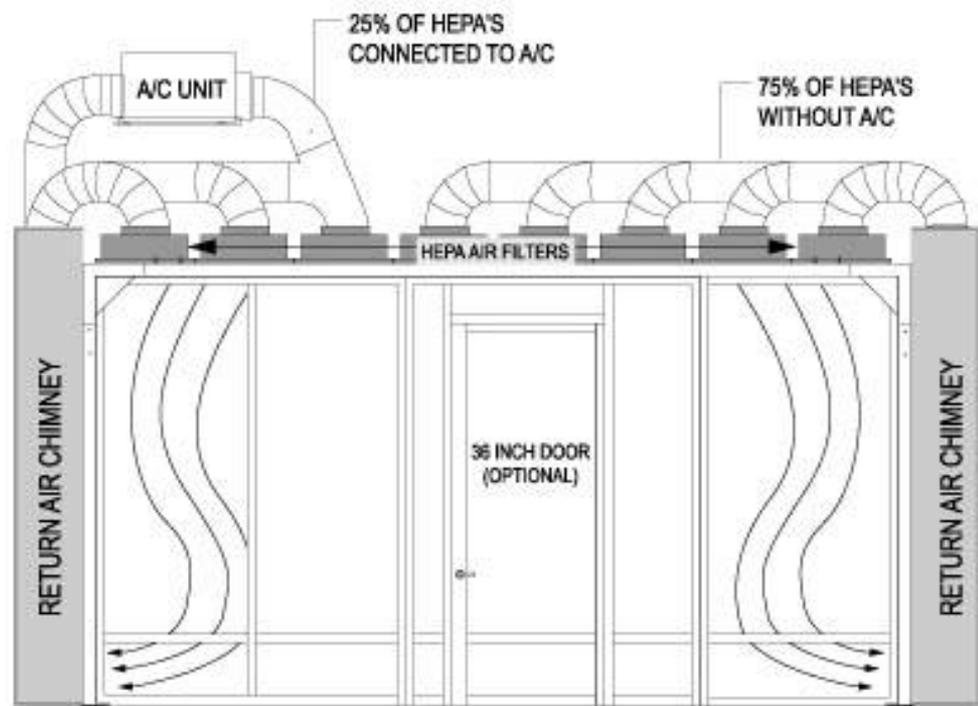
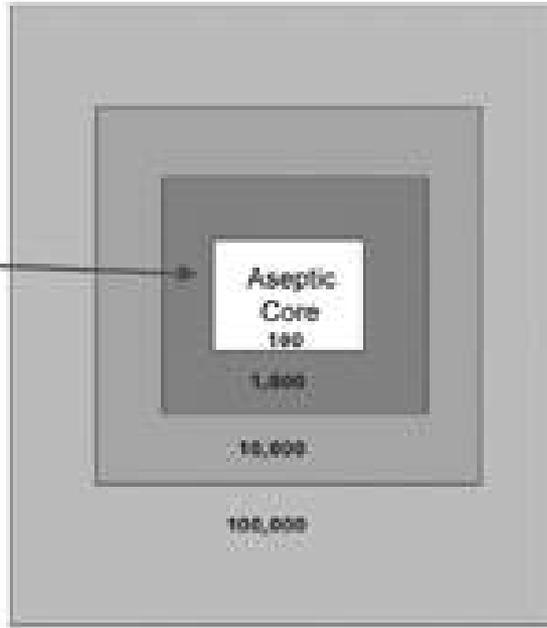
# Elaboración

- En el caso de suspensiones, el tamaño de partícula deberá estar comprendido entre 0,10 y 10  $\mu$  (polvo muy fino). Tener en cuenta que los procedimientos de esterilización por calor pueden llevar a una modificación en el tamaño de partículas suspendidas. Muchas veces se esteriliza cada componente por separado y se ensamblan asépticamente en zona estéril.
- En el caso de emulsiones también es importante controlar el tamaño de los glóbulos de fase int, que deben estar entre 0,5 y 1  $\mu$ .
- Los polvos pueden haberse obtenido por distintos procedimientos:
  - cristalización: se disuelve, se hace filtración esterilizante, se seca y dosifica (peligro de contaminación).
  - secado por atomización: una solución p. a. se atomiza en corriente de aire estéril caliente.
  - liofilización.
- En todos los casos es importante su tenuidad.



# Cleanroom cascade defense

Aseptic Processing Area (APA)





1



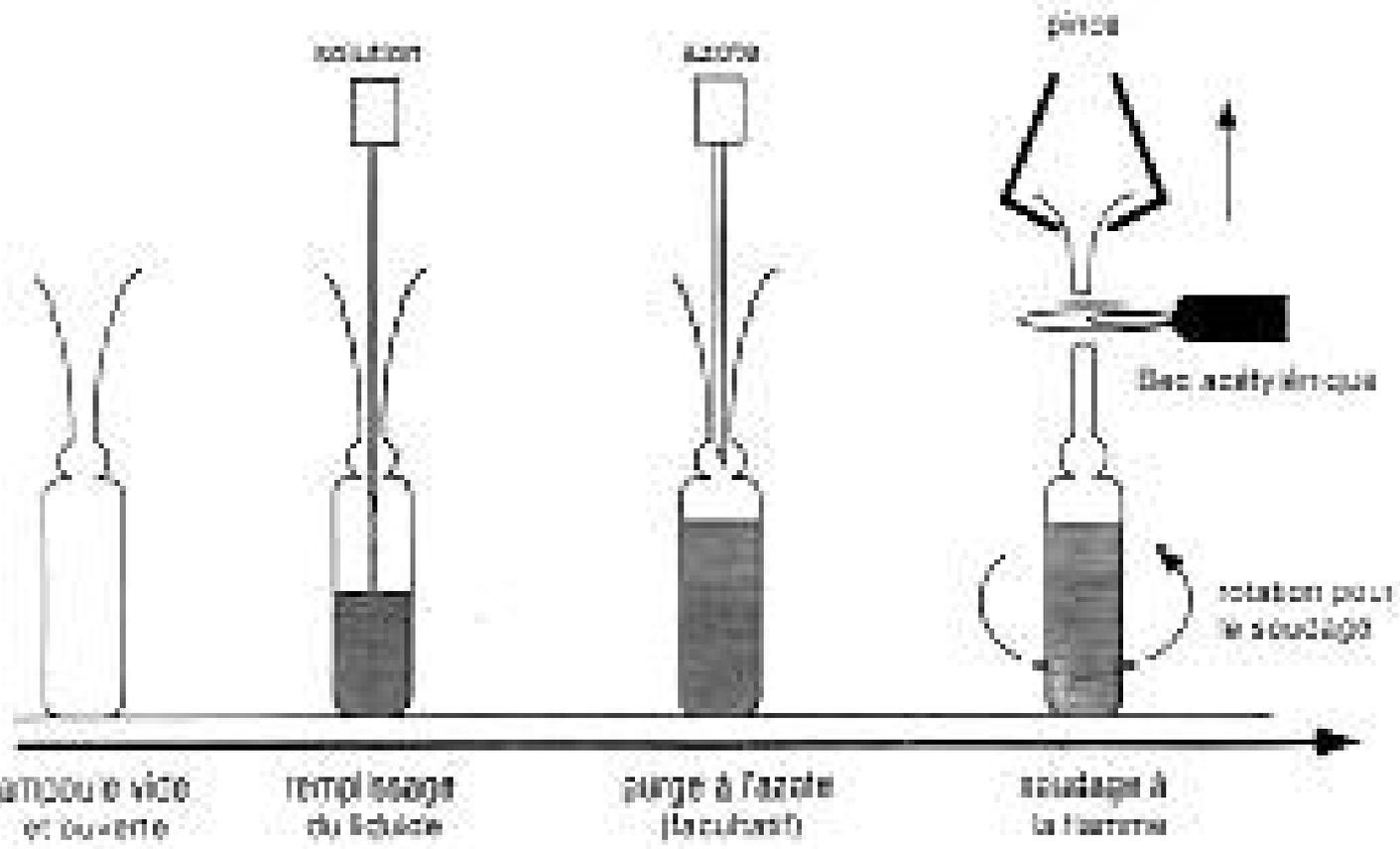
2



3



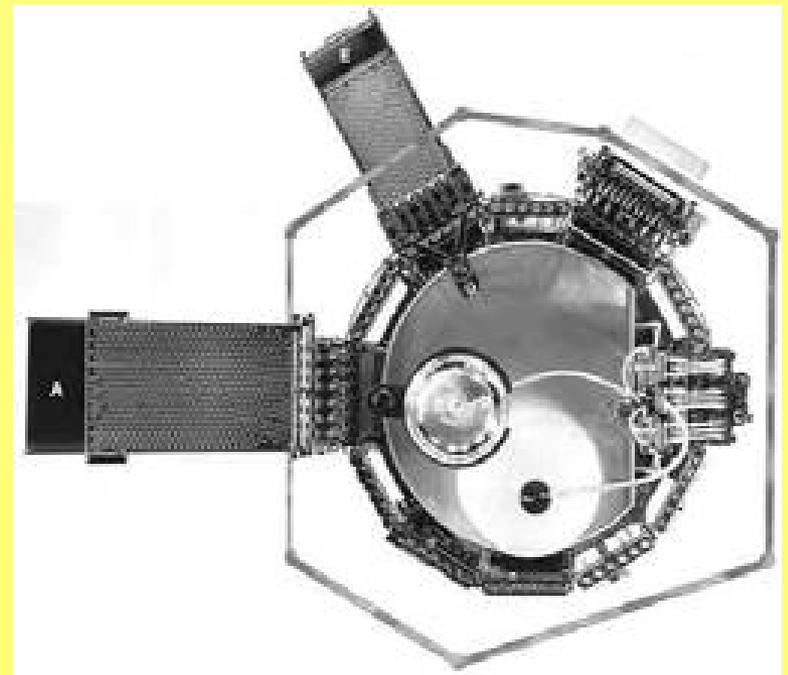
4



# FLC

versatile solutions for the medium output range



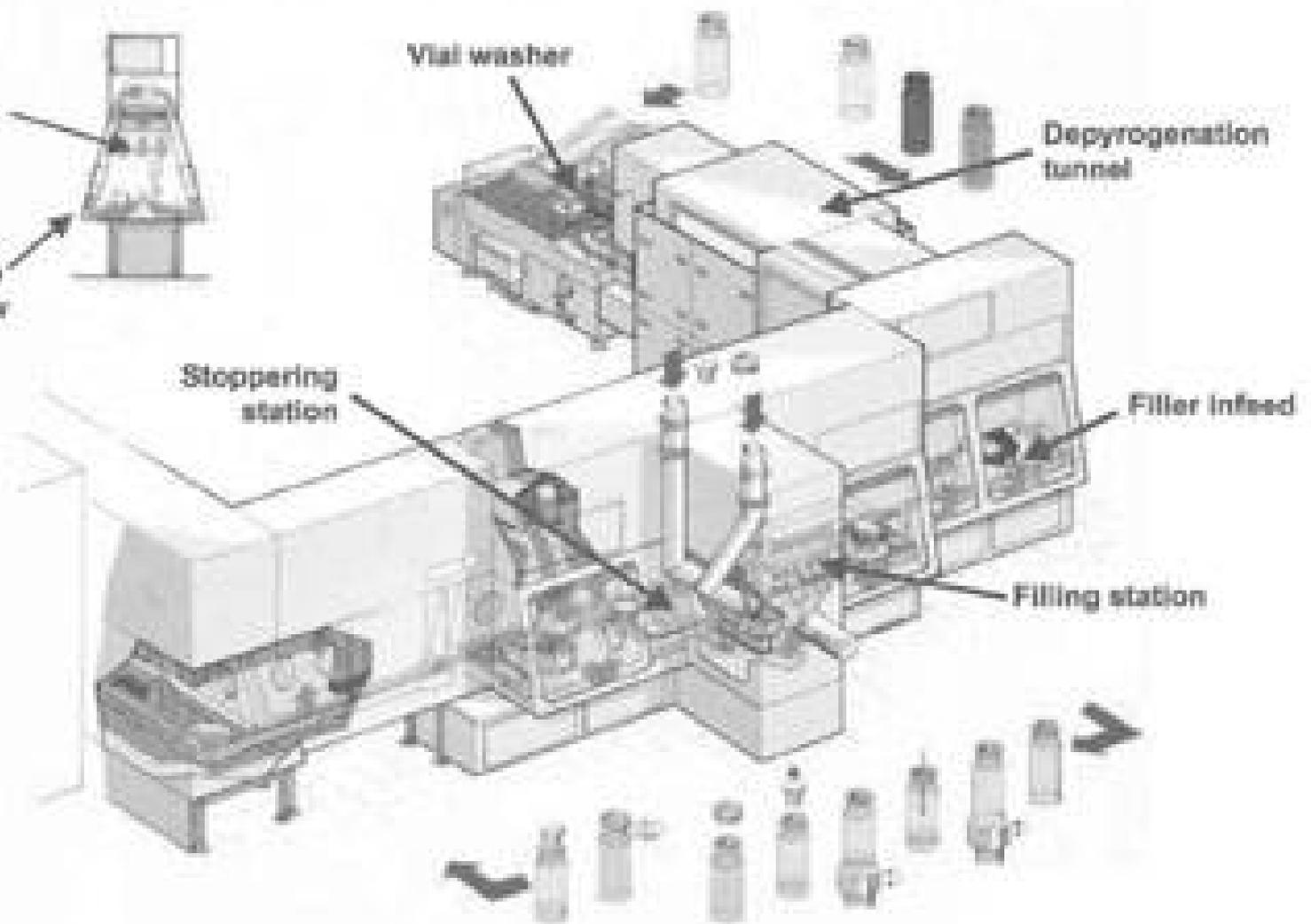


# Isolator technology overview

## Airflow

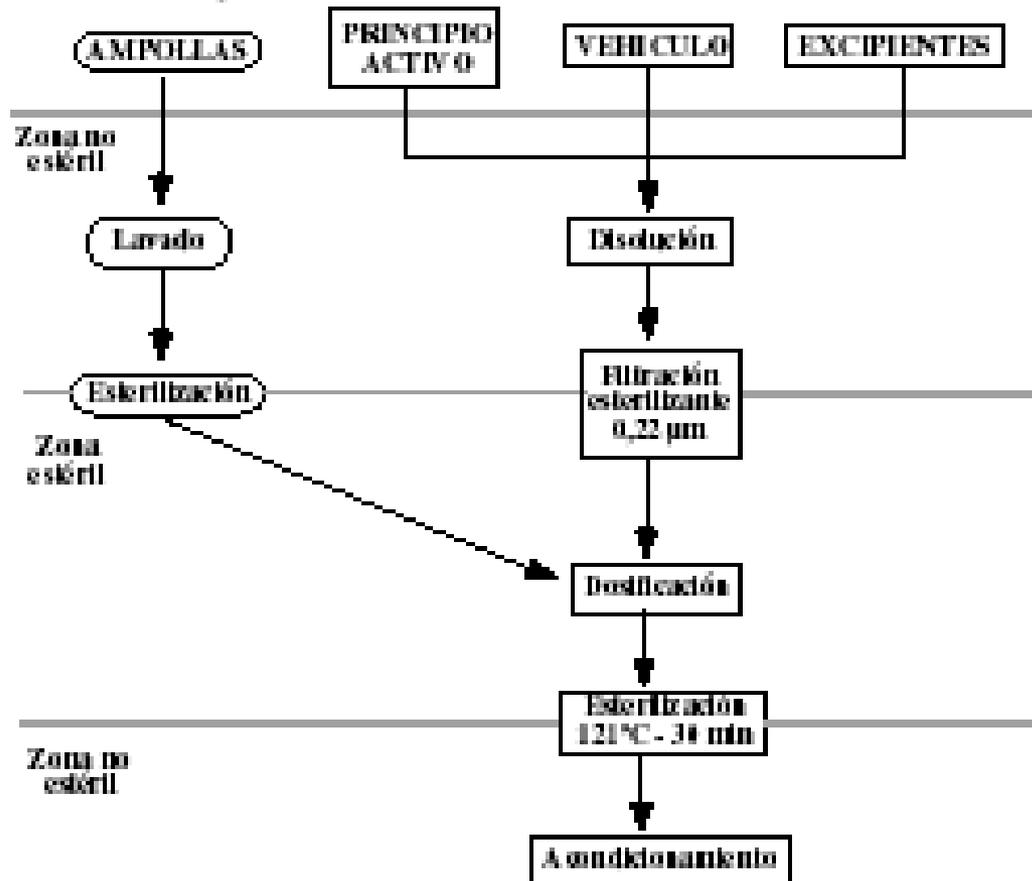
Unidirectional flow down through HEPA filters

Return flow up through hollow doors



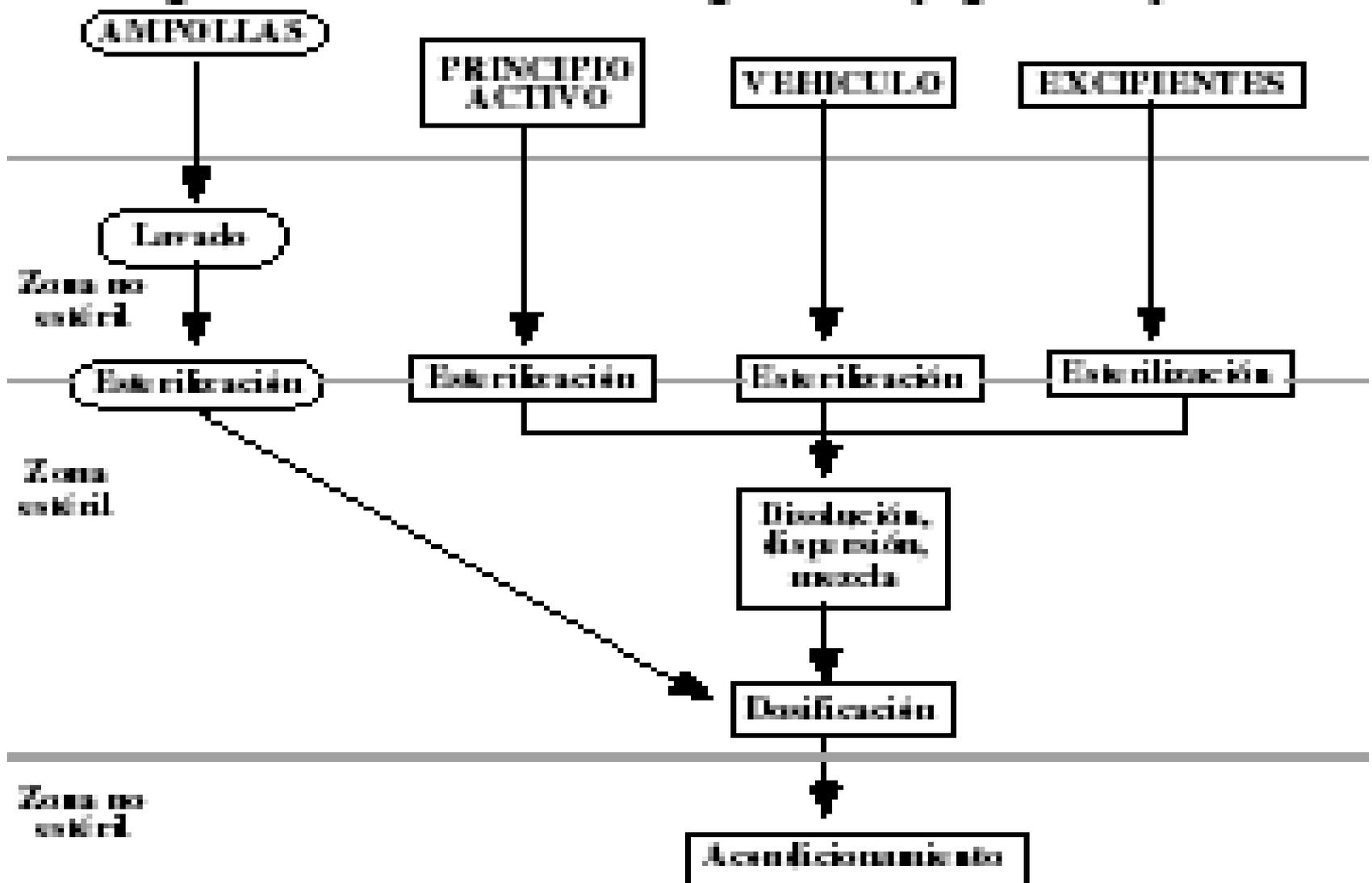
## 6.2. Preparación de la mezcla medicamentosa

### 6.2.1. Preparaciones inyectables solución

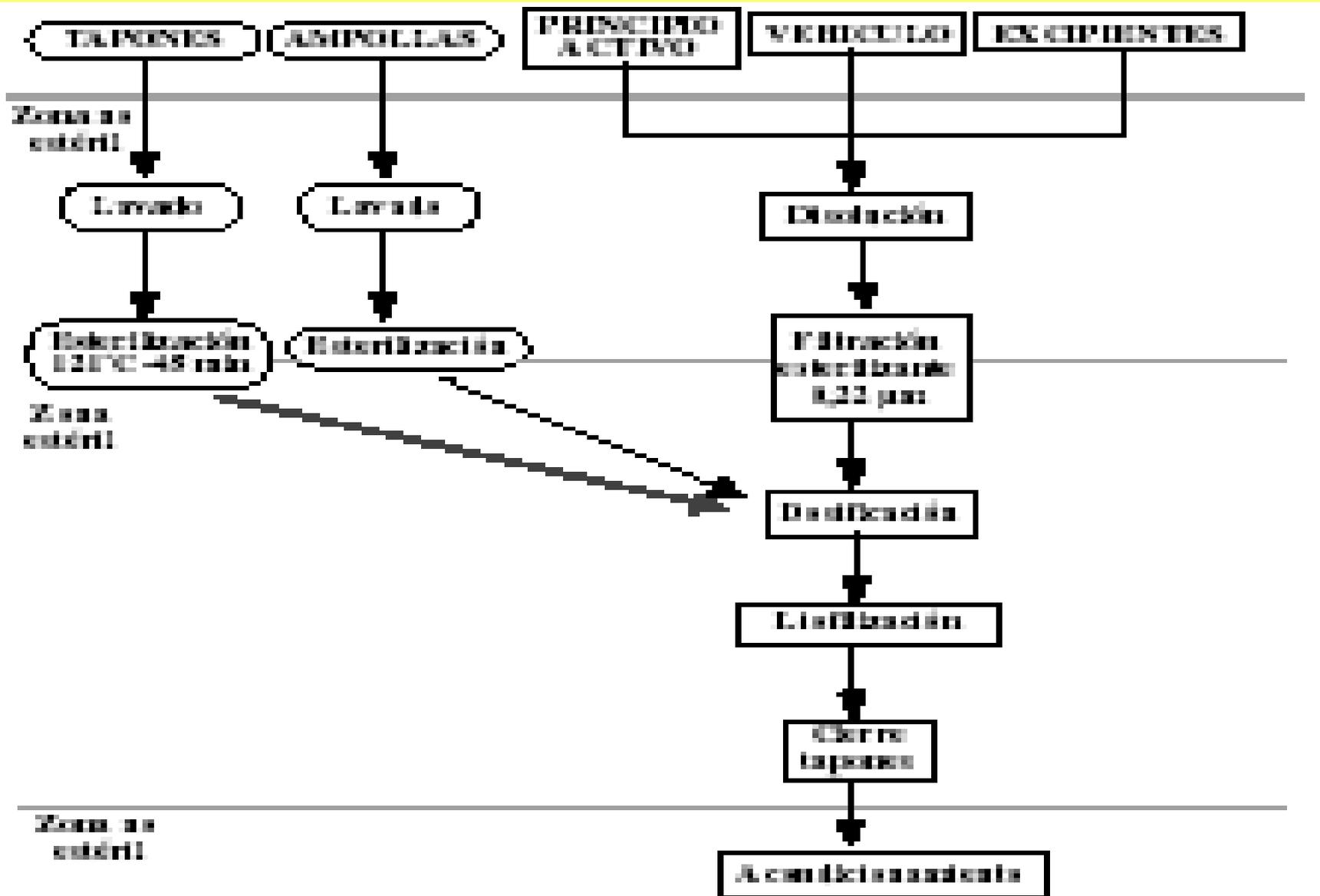


Si formulación no se puede esterilizar por calor: solución se filtrará necesariamente por filtros esterilizantes y la dosificación y el envasado se harán en zona estéril

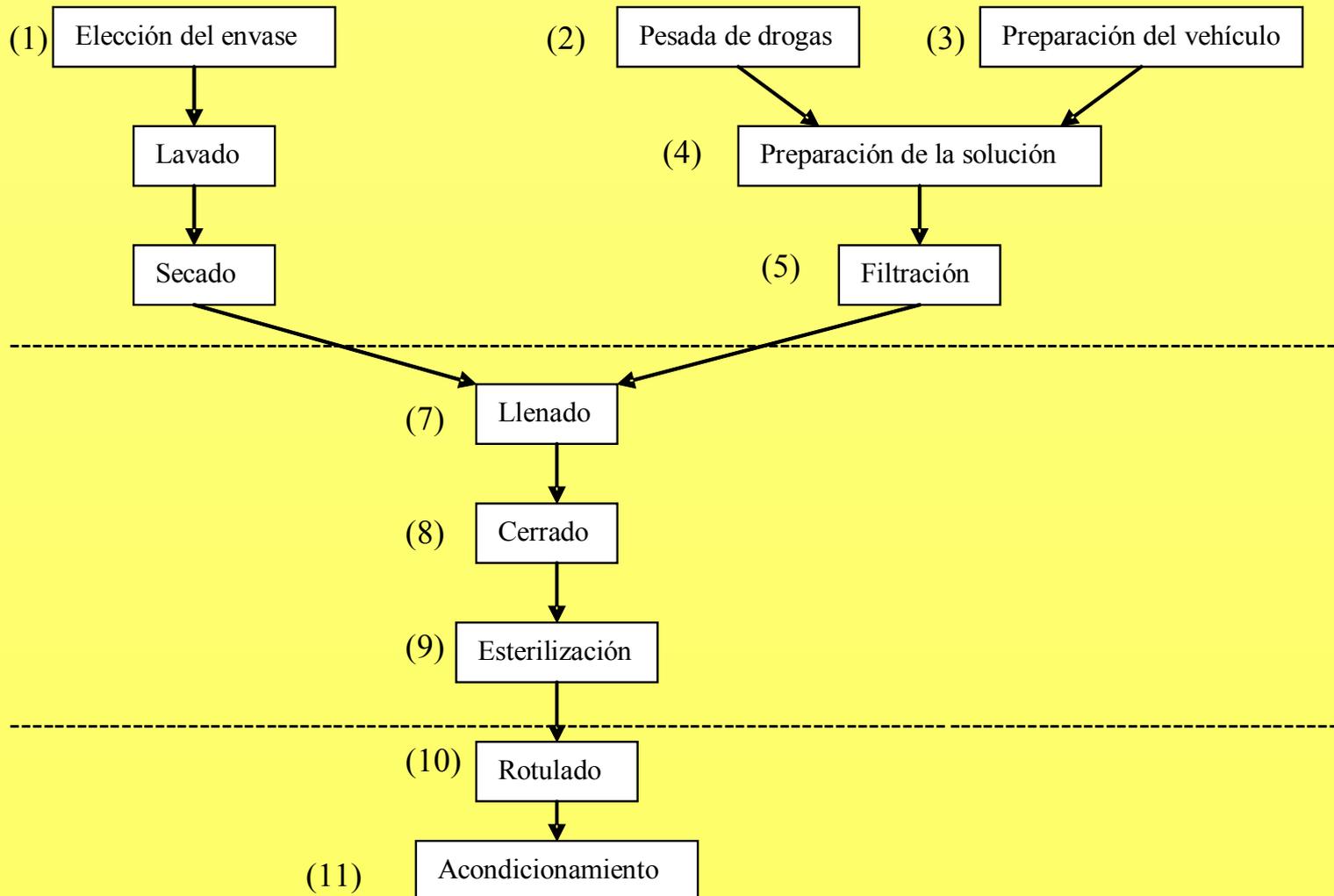
# Suspensiones



# Polvos



# Ensayos



# Controles:

Se debe controlar la calidad de los ambientes en los que se va a llevar a cabo la elaboración.

1. Envases de vidrio: controlar la calidad del vidrio (ver ensayo FNA).  
En el caso de tapones se ensaya la cesión de partículas y contaminantes y se hacen ensayos de perforabilidad.
2. Se ensaya la calidad de las drogas que se van a emplear.
3. Control de pirogénos y endotoxinas bacterianas (ver FNA 7º Ed.)
4. Control de pH, densidad, viscosidad, etc.
5. Verificación de la integridad de membrana.
6. Control de llenado aséptico llenando algunos envases previamente adicionados de un medio de cultivo estéril. Se hace además un control de este control con algunas ampollas contaminadas por si hay presencia de algún inhibidor del desarrollo.

# Controles de producto final:

- Hermeticidad del cierre
- Esterilidad (ver ensayo FNA)
- Piretógenos (conejos, donde se mide la respuesta febril y toxicidad, largo, estadístico) y endotoxinas (LAL, más sensible, rápido, fácil). Ninguno es universal: piretógenos no puede aplicarse para hipotermizantes, algunos radiofármacos y anticancerígenos y el LAL se inhibe por presencia de citratos, fosfato, contrastes iodados, polimixina B.
- Peso y volumen
- Valoración de p.a.
- Partículas

# 650. Partículas en suspensión

- Las partículas presentes en las soluciones inyectables son sust extrañas móviles insolubles. Las soluciones inyectables, incluyendo las obtenidas por disolución de sólidos estériles, deben estar libres de partículas que puedan detectarse por inspección visual (inspección visual, en condiciones estandarizadas de la totalidad del lote producido).
- Todos los inyectables (de gran y peq vol) deben cumplir con los ensayos para la determinación de partículas subvisibles que se indican en este capítulo.
  - Ensayo de recuento de partículas por bloqueo de luz
  - Ensayo de recuento microscópico de partículas

	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$
Iny. Peq. Vol.	3000/unidad	300/unidad
Iny. Gran vol.	12/ml	2/ml

# Partículas en suspensión:

El origen y la naturaleza de estas partículas es diverso (filtros, tapones, personal, materia prima, ambiente, envases, equipo, conexiones, dispositivos de adm). Hay distintos métodos de detección, algunos destructivos (filtración y conteo) con fines estadísticos y para prevenir posteriores contaminaciones o no destructivos (examen visual del 100% del lote o mediante contadores electrónicos con incidencia de un haz de luz) que requieren la previa limpieza de la superficie exterior del envase e imprimir movimiento al contenido.

Por vía subcutánea o intramuscular las partículas suelen ser digeridas o encapsuladas sin que haya mayores problemas, salvo que se trate de sustancias cancerígenas. Por vía intravenosa, la inyección de partículas en animales demostró que pueden producirse flebotomías, agregación plaquetaria, embolia pulmonar y granulomas pulmonares. El mayor peligro lo representan las partículas subvisibles entre 1 y 10 micrones que en cantidades elevadas pueden producir granulomas y microtrombos generalmente a nivel pulmonar. El límite del examen visual está en los 100 micrones. Para detección de subvisibles se puede emplear microscopía o un Coulter Counter.

# Conclusión:

- Cualquier vía artificial que atraviese tejidos y con ellos barreras naturales del organismo entraña riesgos en su empleo. Por eso esta vía en particular implica responsabilidad:
  - del farmacéutico: debe asegurar una adecuada formulación, preparación, control, conservación, etc.
  - del médico que elige esta vía para un determinado paciente.
  - del que administra en cuanto al procedimiento aséptico y velocidad adecuada.

# SOLUCIONES PARENTERALES



# Composición del organismo:

- 60% del peso total es el agua corporal, de la cual:
  - 40% corresponde al compartimiento celular
  - 20% compartimiento extracelular, donde puede distinguirse:
    - 75% agua intersticial
    - 25% agua plasmática
- Resto de los constituyentes químicos: 40%

# mEq/l de electrolitos

Electrolito	Intracelular	Extracelular
Sodio	10	142
Potasio	141	4
Magnesio	58	4
Calcio	-	5
Fosfato monoácido	75	4
Cloruro	4	103
Bicarbonato	10	25

# Clasificación de soluciones parenterales de gran volumen

- Soluciones intravenosas de gran volumen: (si no son isotónicas deben administrarse en venas de gran calibre)
- Soluciones para irrigación
- Soluciones para diálisis: glucosa y electrolitos (favorece el pasaje de sustancias a través de membranas semipermeables)
- Soluciones cardioplégicas: en operaciones a corazón abierto, protegen el miocardio y lo mantienen detenido por manejo del potasio.

# Soluciones iv de gran volumen

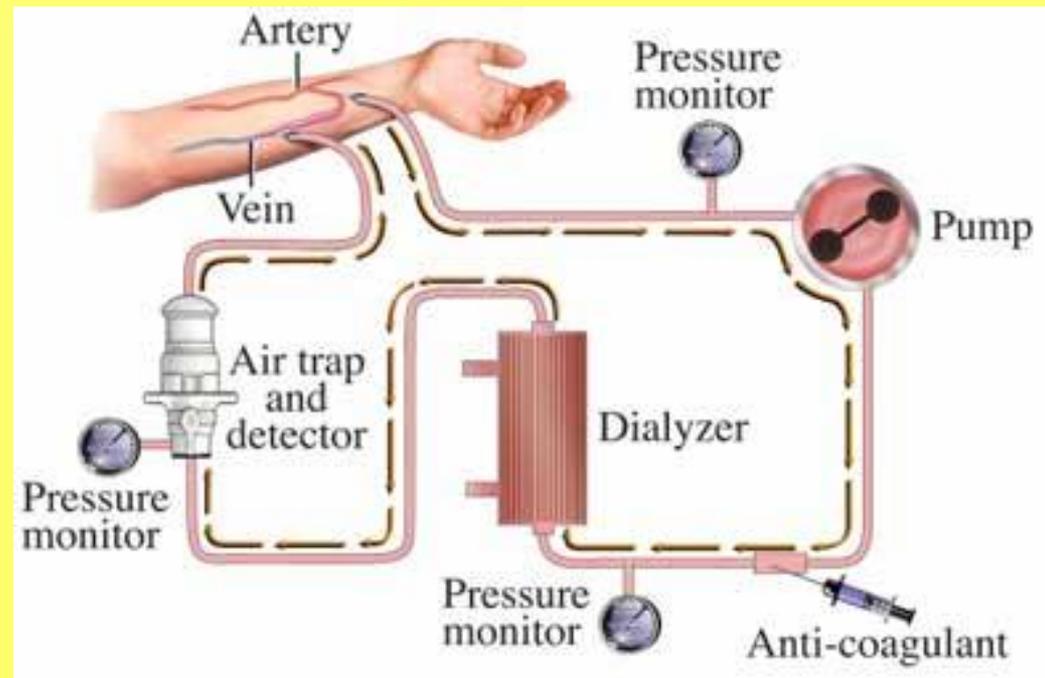
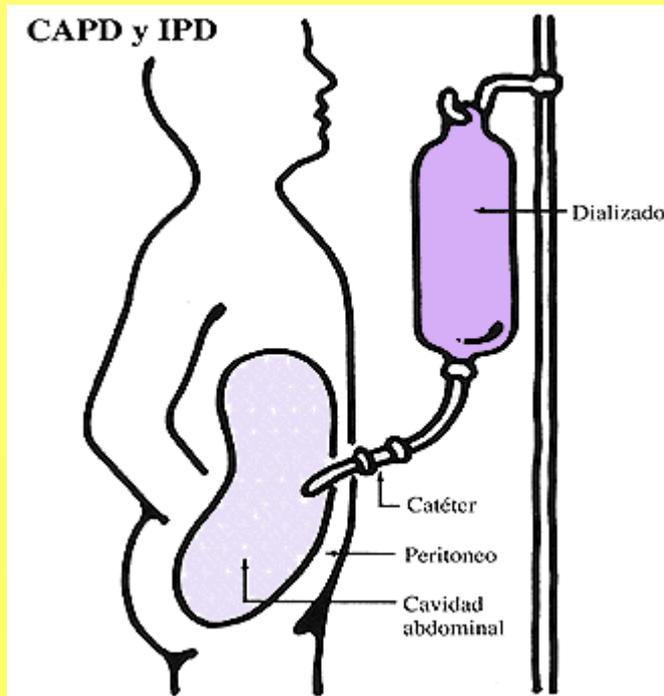
- **de mantenimiento y rehidratación:**
  - de carbohidratos (Glucosa 5%)
  - Electrolíticas (Cloruro de sodio 0,9%, Ringer lactato)
  - Glucoelectrolíticas (Cloruro de sodio y glucosa)
- **correctores del equilibrio ácido base**
  - Bicarbonato de sodio 1/6 M o 1 M, lactato de sodio 1 M en acidosis metabólica
  - Cloruro de amonio 1/6 M en alcalosis
- **coloidales:** corrigen la hipovolemia por presión osmótica que equilibra la distribución de agua (Dextrán), también llamados expansores o sustitutos del plasma.
- **otras:** Manitol 10-20% para producir diuresis osmótica
- **Aporte de nutrientes**
- **Vehículo de medicamentos**, ej. citostáticos

# Soluciones para irrigación

- **Quirúrgica:** Cloruro de sodio 0,9% para lavado de tejidos y heridas
- **Urológica:** glicina 1,5% o Cloruro de sodio 0,9% en intervenciones quirúrgicas urológicas

# Soluciones para diálisis

- peritoneal
- hemodiálisis



# **Solución de glucosa isotónica**

## **(FNA VI Ed.) - 5%**

- Glucosa..... 50 g
- Agua destilada c.s.p. 1.000 ml
- Uso: deshidratación simple, post-operatorio inmediato, coma diabético, diarrea infantil, toxicosis, vómitos con acetonemia, rehidratación en encefalopatías vasculares.

# **Solución de glucosa hipertónica**

## **(FNA VI Ed.) - 30%**

- Glucosa ..... 300 g
- Agua destilada c.s.p. 1000 ml
- Uso: cuando se quieren eliminar electrolitos por vía renal. Se usan en pre y post-operatorio inmediato, hipoglucemia, desnutrición y déficit calórico.

# Otras soluciones de glucosa hipertónicas

- - Solución de dextrosa 10% (Apolo, Fidex, Landi, Roux Ocefa, Rigesin, Baxter, Rivero)
- - Solución de dextrosa hipertónica (Richmond, Apolo, Fada, Bioquim, Veinfar, Norgreen, Denver Pharma, Rigo, Fidex, Rigesin, Roux Ocefa, Rivero) - 25%
- - Sol. de dextrosa al 50% (Apolo, Fada, Veinfar, Norgreen, Denver Pharma, Fidex, Rigesin, Roux Ocefa, Rivero)
- - Dextrosa 70% (Rivero)

# **Solución fisiológica de cloruro de sodio (FNA VI Ed.) - 0,85%**

- Sin: Solución fisiológica isotónica. Solución salina normal.
- Cloruro de sodio .....8,5 g
- Agua destilada c.s.p. 1.000 ml
- Uso: déficit sódico, deshidratación, diarrea, vómitos, shock, traumatismo, quemadura, obstrucción pilórica, coma diabético, fiebre y sudoración profusa en el post operatorio, deshidratación en accidentes vasculares cerebrales.

# **Solución clorurada hipertónica**

(Apolo, Richmond, Bioquim, Fada) - 20%

- Cloruro de sodio ..... 20 g
- Agua destilada apirógena c.s.p. ....100 ml
- Uso: solución reguladora del equilibrio ácido-base.

# Solución fisiológica triclorurada (FNA VI Ed.)

- Sin: Solución fisiológica de Ringer
- Es una solución acuosa salina, aproximadamente isotónica con la sangre, que contiene iones Na, K y Ca en proporciones biológicamente equilibradas.
- Cloruro de sodio ..... 8,5 g
- Cloruro de calcio cristalizado\* ... 0,2 g
- Cloruro de potasio ..... 0,1 g
- Agua destilada, c.s.p. .... 1.000 ml
- Uso: deshidratación con pérdida de electrolitos, vómitos, pérdida de líquido gastrointestinal, cetosis, nefritis, accidentes vasculares cerebrales (rehidratación), toxicosis.
- \*  $\text{Cl}_2\text{Ca}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

# Solución de lactato de sodio isotónica (FNA VI Ed.)

- Sin: Solución 0,166 M de lactato de sodio. Solución 1/6 M de lactato de sodio.
- Acido láctico ..... c.s.
- Hidróxido de sodio ..... c.s.
- Agua destilada c.s.p. .... 1000 ml
- Técnica: Valórese el ácido láctico (\*) y mézclase una cant equivalente a 14,9 g de  $C_3H_6O_3$ ; dilúyase en unos 200 ml de agua y añádase c.s. de solución al 20% P/V de NaOH hasta que unas gotas de la solución resultante produzcan coloración anaranjada con solución de rojo de fenol ®. Hiérvase la solución durante media hora, con reflujo, añádase más NaOH hasta que unas gotas de la solución produzcan coloración anaranjada persistente con solución de rojo de fenol ®. Si la solución adquiere coloración roja, neutralícese con ClH diluido ® hasta coloración anaranjada. Complétese el vol de 1000 ml con c.s. de agua y fíltrese.
- Uso: se administra en solución dil para favorecer la metabolización rápida e incorporar Na al organismo en estados de acidosis o para reemplazar líquidos extracelulares en caso de deshidratación por vómitos o diarreas. También para solubilizar sulfamidas que producen cristalurias renales.

# Ácido láctico

- (\*) El ácido láctico es una mezcla de ácido láctico ( $C_3H_6O_3$ ) y su anhídrido (lactona) ( $C_6H_{10}O_5$ ) equivalente a un total de no menos de 85% ni más de 90% P/P de  $C_3H_6O_3$ .
- Es un líquido incoloro o con ligero tinte amarillento, transparente, inodoro, siruposo y con sabor fuertemente ácido. Absorbe humedad del aire.
- Valoración: En un frasco tarado de 250 ml, pésese exactamente alrededor de 3 g de ácido láctico y dilúyanse en 50 ml de agua destilada; agréguese 50 ml de solución N de NaOH; hiérvase suavemente durante 5 min; enfríese y valórese el exceso de álcali con solución N de  $SO_4H_2$ , usando solución de fenolftaleína ® como indicador. Repítase la operación sin el ácido láctico. la diferencia entre las dos valoraciones representa el ácido requerido para convertir el ácido y la lactona en lactato de sodio. Cada ml de solución N de NaOH equivale a 0,0900 gramo de  $C_3H_6O_3$ .

# Solución fisiológica triclorurada con lactato de sodio (FNA VI Ed.)

- Sin: Solución fisiológica de Ringer con lactato de sodio. Solución llamada de Hartman.
- Acido láctico ..... 2,4 g
- Hidróxido de sodio ..... c.s.
- Cloruro de sodio ..... 6 g
- Cloruro de calcio cristalizado ... 0,4 g
- Cloruro de potasio ..... 0,4 g
- Agua destilada, c.s.p. .... 1.000 ml
- Técnica: Valórese el ácido láctico (\*) y mézclase una cant equivalente a 2,4 g de  $C_3H_6O_3$ , dilúyade con unos 200 ml de agua y añádase c.s. de solución al 20% P/V de NaOH hasta que unas gotas de la solución resultante produzca coloración anaranjada con solución de rojo de fenol ®. Si la solución adquiere una coloración roja, neutralícese la solución con c.s. de ClH diluído ® hasta coloración anaranjada.
- Disuélvase los cloruros de Na, Ca y K en unos 700 ml de agua, mézclase esta solución con la de lactado de sodio, complétese el vol de 1000 ml con c.s. de agua y fíltrese.
- Uso: deshidratación con acidosis y depleción electrolítica, drenajes y fístulas biliares, pancreáticas o ileostómicas, quemaduras, nefritis, cetosis diarrea, deshidratación infantil, vómito, postoperatorio, acidosis y coma diabéticos.

# Solución de Ringer-Locke

- Cloruro de sodio ..... 9 g
- Cloruro de potasio ..... 0,42 g
- Cloruro de calcio ..... 0,24 g
- Cloruro de magnesio ..... 0,2 g
- Bicarbonato de sodio ..... 0,5 g
- Dextrosa ..... 0,5 g
- Agua destilada c.s.p. .... 1000 ml
- Uso: en pruebas biológicas. Se debe preparar diariamente. Se puede preparar una solución matriz concentrada con los componentes excepto dextrosa y bicarbonato para diluir a medida que se necesita.

# Solución de Tyrode:

- Cloruro de sodio ..... 8 g
- Cloruro de potasio ..... 0,20 g
- Cloruro de calcio cristalizado... 0,20 g
- Cloruro de magnesio ..... 0,10 g
- Fosfato monosódico ..... 0,05 g
- Bicarbonato de sodio ..... 1 g
- Glucosa ..... 1 g
- Agua destilada c.s.p. .... 1000 ml
- Uso: para experimentar con órganos aislados, principalmente intestino.

# Soluciones de bicarbonato de sodio

- **Solución Molar de bicarbonato de sodio** (Apolo, Fidex, Roux Ocefa)
- Bicarbonato de sodio ..... 8,4 g
- Agua destilada c.s.p. .... 1000 ml.
- **Solución de bicarbonato de sodio 1/6 M**
- Bicarbonato de sodio ..... 14 g
- Agua destilada c.s.p. .... 1000 ml
- **Solución de bicarbonato de sodio 7%**
- Bicarbonato de sodio ..... 70 g
- Agua destilada c.s.p. .... 1000 ml
- **Uso:** acidosis metabólica, insuficiencia renal crónica descompensada, diabetes mellitus, diarrea, shock, déficit de sal, intoxicaciones con barbitúricos, insecticidas, etc., toxicosis, acidosis en pacientes con insuficiencia hepática, asma bronquial agudo refractario a la terapéutica clásica.

# Soluciones de cloruro de potasio

- **Solución de cloruro de potasio molar** (Apolo, Fidex, Roux Ocefa, Rivero)
- Cloruro de potasio ..... 74,5 g
- Agua destilada c.s.p. .... 1000 ml
- Uso: hipopotasemia en presencia de alcalosis.
- **Acetato de potasio molar** (Rivero)
- Acetato de potasio ..... 9,81 g
- Agua destilada c.s.p. .... 100 ml
- Uso: hipopotasemia en presencia de acidosis.

# Otras

- **Solución glucoclorurada (Rivero)**
- **Las soluciones fisioglucosadas poseen la ventaja respecto de la isotónica de cloruro de sodio de aportar agua libre (no vinculada osmóticamente al cloruro de sodio), necesaria para compensar las pérdidas renales del mismo. Puede ser glucosa 5% o al 10% en solución fisiológica, Solución de Ringer con glucosa al 5%.**
- **Solución de manitol 15%** (Fidex, Roux Ocefa, Apolo, Rigesin, Rivero)
- **Otra: Solución molar de lactato de sodio (Rivero)**
- **Solución polielectrolítica con dextrosa 2% (Rivero)**
- **Glicina 1,5%** (Rigecin, Roux Ocefa, Baxter, Rivero)
- **Glicina 10% y dextrosa 5%** (Rivero)

# Soluciones de aminoácidos

- Aminoácidos 5% (Roux Ocefa, Rivero, Abbott)
- Aminoácidos esenciales 5,4% (Rivero)
- Aminoácidos 6,9% (Rivero)
- Aminoácidos 7% (Abbott)
- Aminocefa 7,5 (Roux Ocefa)
- Aminoácidos 8% (Rivero)
- Aminoácidos 8,5% (Rivero)
- Aminocefa 10 (Roux Ocefa)
- Aminoácidos 11,5% (Rivero)
- Aminocefa R (Roux Ocefa)
- Arginina 10% (Rivero)

# Composición

- Aminoácidos esenciales:
  - L-isoleucina ..... 7,2 g
  - L-leucina ..... 9,4 g
  - L-lisina ..... 7,2 g
  - L-metionina ..... 4 g
  - L-fenilalanina ..... 4,4 g
  - L-treonina ..... 5,2 g
  - L-triptofano ..... 1,6 g
  - L-valina ..... 8 g
- Aminoácidos no esenciales:
  - L-alanina ..... 1,28 g
  - L-arginina ..... 9,8 g
  - L-histidina ..... 3 g
  - L-prolina ..... 8,6 g
  - L-serina ..... 4,2 g
  - L-tirosina ..... 4,4 g
  - Glicina ..... 1,28 g
- Electrolitos:
  - Potasio ..... 5,4 mEq
  - Acetato ..... 148 mEq
  - Agua c.s.p. .... 1.000 ml
- Equivalente proteico: 100 g/l. Nitrógeno total: 15,72 g/l. Osmolaridad: 1.000 mOsm/l. pH=5,3.

# Soluciones conteniendo ácidos grasos esenciales

- **Intralipid:** c/1000 ml            10%            20%
  - Aceite de soja .....            100 g.....            200 g
  - Fosfalípidos de huevo...            12 g .....            12 g
  - Glicerol .....            22,5 g.....            22,5 g
  - Agua c.s.p. ....            1000 ml            1000 ml
- 
- pH=8. 300 y 350 mOsm/l. 1,1 y 2,0 kcal/ml.

# Expansores del plasma

- Dextran 40 10% solución fisiológica (Roux Ocefa, Rivero)
- Dextran 40 10% con dextrosa 5% (Roux Ocefa)
- Dextran 70 6% sal. (Rivero)

# Solución electrolítica balanceada

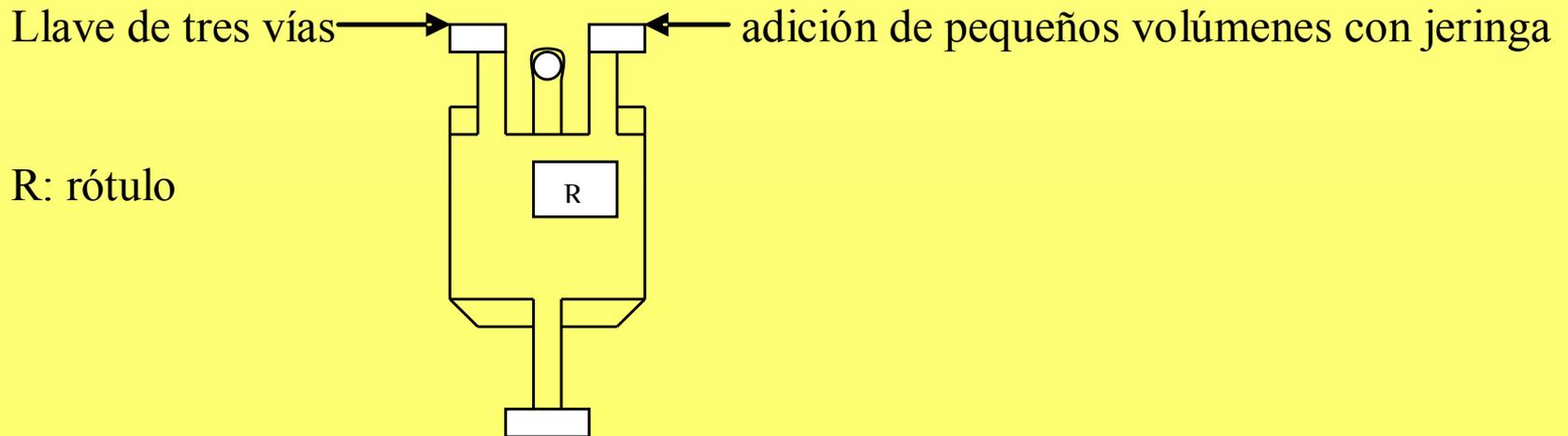
(Fidex, Rigesin, Roux Ocefa, Rivero)

- Sin: solución isoplásmica
- Cloruro de sodio ..... 0,5 g
- Cloruro de potasio ..... 0,75 g
- Acetato de sodio ..... 6,4 g
- Citrato de sodio ..... 0,79 g
- Cloruro de calcio ..... 0,37 g
- Cloruro de magnesio ..... 0,31 g
- Agua destilada c.s.p. .... 1000 ml
- Uso: reposición de fluidos y electrolitos en el paciente quirúrgico, prevención de desviaciones electrolíticas post-operatorias, deshidratación, diarrea infantil.

- Solución para diálisis al 7% (Fidex)
- Solución para diálisis peritoneal con 2% dextrosa (Roux Ocefa, Rivero)
- Solución para irrigación quirúrgica (Apolo)
- Solución para cardioplegia (Rivero) con 30 mEq K
- Solución para cardioplegia (Rivero) Eurocollins
- Solución para cardioplegia (Rivero) St. Thomas
- Solución para cardioplegia (Rivero) sol. normoérm.
- Solución para cardioplegia (Rivero) sol p/ind.
- Solución para cardioplegia (Rivero) sol. p/mant.
- Solución para cardioplegia (Rivero) sol. p/rep.

# Mezclas de nutrición parenteral

- Después de 7 días de nutrición parenteral aparece la necesidad de aportar lípidos, oligoelementos y vitaminas.
- Se deben cuidar las incompatibilidades. Ej. los aminoácidos precipitan con el cobre, el calcio con el fosfato por lo que se debe cuidar el pH o administrar por separado o emplear sales orgánicas.
- Las emulsiones deben tener un tamaño de glóbulo de fase interna de 0,3 micrones (tamaños superiores a los 0,7 micrones son peligrosos). La glucosa a bajo pH desestabiliza, los electrolitos por neutralizar cargas también desestabilizan, los aminoácidos son tensioactivos por lo que estabilizan.
- Para agregar un medicamento se debe analizar cómo afecta la estabilidad y la compatibilidad entre componentes, con el envase, oxígeno, efecto de la temperatura y la luz.
- El envase puede ser de PVC + PVCD (multilaminado impermeable al oxígeno) o EVA (etil vinil acetato) permeable al oxígeno.
- Para la preparación se procede al llenado de la bolsa por gravedad con ayuda de bombas peristálticas o con vacío en un sistema cerrado en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica en ambiente clase 100.



En el ensayo de piretógenos se debe tener en cuenta que el LAL es inhibido por aminoácidos, calcio y zinc, mientras que el magnesio actúa como activador.

La conservación sin lípidos es entre 7 y 14 días y con lípidos no más allá de 7 días. Los aminoácidos se conservan entre 7 y 30 días a temperatura ambiente y de 14 a 60 días a 4° C al abrigo de la luz.

# Disposición ANMAT 2592/2003

- **Art. 2°** — A los efectos previstos en esta Disposición se entiende por Mezcla de Preparación Extemporánea para Nutrición Parenteral (M.N.P.E.) a las mezclas para administración endovenosa contenidas en un envase único compuestas por hidratos de carbono aminoácidos, lípidos, vitaminas, electrolitos, oligoelementos y fármacos compatibles, destinadas a un paciente individualizado.

# Disposición ANMAT 2592/2003

- BUENAS PRACTICAS DE PREPARACION Y CONTROL PARA MEZCLAS DE NUTRICION PARENTERAL EXTEMPORANEAS
- Definiciones
- Capítulo 1: Generalidades
- Capítulo 2: Personal
- Capítulo 3: Instalaciones
- Capítulo 4: Equipos
- Capítulo 5: Saneamiento
- Capítulo 6 : Documentación
- Capítulo 7: Archivo de documentación
- Capítulo 8: Preparación
- Capítulo 9: Control y garantía de calidad
- Capítulo 10: Estudios de estabilidad
- Capítulo 11: Almacenamiento y distribución
- Capítulo 12: Reclamos y desvíos de calidad
- Capítulo 13: Retiros de Instituciones o domicilios
- Capítulo 14: Rechazos
- Capítulo 15: Devoluciones.

# Soluciones para conservación de órganos

- En un principio, solamente se utilizaba la hipotermia.
- Al descubrir que cuando los órganos se irrigan con ciertas soluciones, se aumentaba el tiempo de preservación, se utilizaron en primera instancia soluciones parenterales.
- Posteriormente se comenzaron a utilizar “soluciones hiperosmolares”.
- En 1969, Collins et al. describieron una solución hipertónica, que fue utilizada con éxito.
- En 1976, se estandarizó la Solución de Collins, denominándola Euro-Collins (EC).
- Y finalmente, en 1986 el grupo de Belzer de la Universidad de Wisconsin, introdujo una nueva solución de preservación, la solución Belzer (UW).

# Composición

	<b>Sol Euro-Collins</b>	<b>Sol. Euro-Collins modif.</b>
<b>Glucosa</b>	c.s.p 360 mOsM	34.09 g/L
<b>KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub></b>	2.05 g/L	1.996 g/L
<b>K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·3 H<sub>2</sub>O</b>	9.7 g/L	9.448 g/L
<b>KCl</b>	1.12 g/L	1.09 g/L
<b>NaHCO<sub>3</sub></b>	0.84 g/L	0.818 g/L
<b>MgSO<sub>4</sub> · 7 H<sub>2</sub>O</b>		
<b>H<sub>2</sub>O p/ inyec.</b>	csp 1000 mL	csp 1000 mL
<b>pH</b>	7.3	7.16
<b>Osmolaridad</b>	360 mOsM	360 mOsM

	<b>Sol. Belzer (UW)</b>
<b>Pentafracción</b>	50 g/L
<b>Ac. lactobiónico</b>	35.83 g/L
<b>KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub></b>	3.4 g/L
<b>MgSO<sub>4</sub> · 7 H<sub>2</sub>O</b>	1.23 g/L
<b>Rafinosa</b>	17.83 g/L
<b>Adenosina</b>	0.136 g/L
<b>Alopurinol</b>	0.136 g/L
<b>Glutati3n total</b>	0.922 g/L
<b>KOH</b>	5.61 g/L
<b>NaOH/HCl</b>	Hasta pH = 7.4
<b>Penicilina G</b>	200000 UI
<b>Insulina st.</b>	40 UI
<b>Dexametasona</b>	16 mg
<b>Agua para inyecci3n</b>	c.s.p 1000 mL
<b>pH</b>	7.4
<b>Osmolaridad</b>	320 mOsM

# Órganos que se conservan

- **Riñón:** Solución de Eurocollins es útil para la preservación de riñones exclusivamente.
- **Pulmón:** Las soluciones mas utilizadas son la solución de Eurocollins, Eurocollins modificada y UW (Belzer).
- **Páncreas:** La solución UW (Belzer).
- **Hígado:** Se utiliza la solución UW (Belzer).
- **Corazón:** Existen otras soluciones cardioplégicas para producir la parada miocárdica, la mas habitual es la solución de cardioplejía de composición extracelular tipo St Thomas II.

# Sistemas de liberación modificada

- La necesidad de aumentar el efecto de algunos fármacos tales como hormonas, insulina, penicilina, etc., estimularon la búsqueda de procedimientos que permitieran administrarlos a intervalos más largos evitando las molestias de la inyección demasiado frecuente. Los métodos pueden agruparse en tres grandes categorías:
  - Fisiológicos
  - Físicos
  - Químicos

# Métodos fisiológicos

- Se adm p.a. cuya acción se desea prolongar con otro fármaco que retarde o inhiba la elim del p.a. del torrente sanguíneo, ya sea dismiuyendo o evitando la excreción, dism la biotransformación, o bien, retardando la absorción. Por ej:
- La biotransformación de un p.a. puede hacerse más lenta inh la acción de la enz que lo inactiva, como es el caso de la colinesterasa que inh a la acetilcolina produciendo la hidrólisis de ésta. Por eso se usan fármacos como neostigmina que se combina con la colinesterasa y produce la hidrólisis más lenta de acetil colina y prolonga su acción.
- Se produce una importante reducción en la absorción de sulfacetamida sodica inyectada en forma sc cuando se adiciona cierta cant de histamina que en el tejido sc produce edema, lo que determina que el intercambio que existe entre los capilares y el fluido periférico se produzca de tal manera que el flujo de líquido hacia el exterior de los capilares sea mayor que el flujo hacia el interior, produciéndose una neta dism de la absorción desde el sitio de aplicación.
- Se puede prolongar el efecto de los anestésicos locales administrándolos conjuntamente con un vasoconstrictor como adrenalina.
- Inhibición reversible de la excreción renal para que el medicamento se mantenga en circulación por un tiempo más prolongado. Ej. penicilina con probenecid que disminuye la secreción tubular.

# Métodos físicos

- Se basan en efectuar modificaciones al vehículo del inyectable. Dentro de esta categoría existen distintas estrategias:
  - Aum la viscosidad del vehículo para reducir la velocidad de entrega del p.a. Para ello se incorporan al iny viscosantes como CMC, PVP, gomas y otros. Sabemos por la ecuación de Stokes que la velocidad de difusión de una sustancia es inversamente proporcional a la viscosidad del medio circundante.
  - Uso de vehículos oleosos donde el p.a. está suspendido o disuelto con el fin de formar depósitos en el tejido desde donde el p.a. difunde lentamente hacia el medio acuoso y al torrente sanguíneo.
  - Uso de vehículos miscibles con el agua como el trietilenglicol. Al ponerse la solución de p.a. en contacto con el medio acuoso de los tejidos hace precipitar la droga formando un depósito de cristales macroscópicos desde donde pasa lentamente a la circulación general. Ej. insulina-cinc cristalina.
  - Implantes biodegradables o no:
- Los implantes o pellets son masas sólidas estériles pequeñas que contienen una droga altamente purificada (con o sin excipientes), preparados mediante compresión o moldeado. Están concebidos para obtener una liberación continua durante períodos largos.
- Los implantes son administrados a través de un inyector o una incisión quirúrgica apropiada. Se envasan individualmente en viales estériles.

# Polímeros utilizados en implantes

- Polímeros Hidrófobos
  - Polietileno
  - Polidimetilsiloxanos
  - Copolímero etileno/acetato de vinilo (EVA)
  - Poliamidas
  - Polímeros hidrófilos
  - Poliacrilamida
  - Alcohol polivinílico
  - Polimetacrilato de hidroxietilo y derivados (p-HEMA)
- Polímero biodegradables
  - Ácido poliláctico y copolímeros (PLA:PGA)
  - policaprolactona y copolímeros
  - Polipéptidos
  - Poliortoésteres

# Sistemas de liberación controlada por difusión a través de membrana

- Ej: NORPLANT: Cápsulas flexibles de goma siliconada de 34 mm de longitud y 2,4 mm de ancho
- Se colocan 6 cápsulas bajo la piel del brazo. Contienen 36 mg de levonorgestrel. Su efecto anticonceptivo se inicia a las pocas horas de la inserción. Proporciona protección anticonceptiva durante 5 años. La fecundidad se restablece poco tiempo después de haberse extraído los implantes.
- La inserción no deja ninguna cicatriz. Los implantes no se desplazan y permanecen bajo la piel en el punto en el que han sido insertados. Al ser flexibles no pueden romperse dentro del brazo de la usuaria. Tasa de embarazos en el primer año menor al 0.5%. Mecanismo de acción es suprimir la ovulación y espesar el moco cervical.

# Sistemas de liberación a través de microcompartimientos

- Ej: Syncro-Mate -C®
- Reservorio se forma dispersando una suspensión de cristales de norgestomet en una solución de polímero soluble en agua con una silicona de alta viscosidad, mediante una técnica dispersiva de alta energía, lo que da lugar a que se formen millones de microscópicos compartimentos.
- El cilindro implantable se obtiene por extrusión de la dispersión anterior junto con un catalizador.
- Uso veterinario para el control del estro y ovulación del ganado, especialmente en ovejas.
- Tratamientos de 20 días.

# Sistemas activadores de la liberación

- Activadores por presión osmótica
- Activadores por energía electromagnética
- Activadores por presión de vapor

# Nuevo sistema

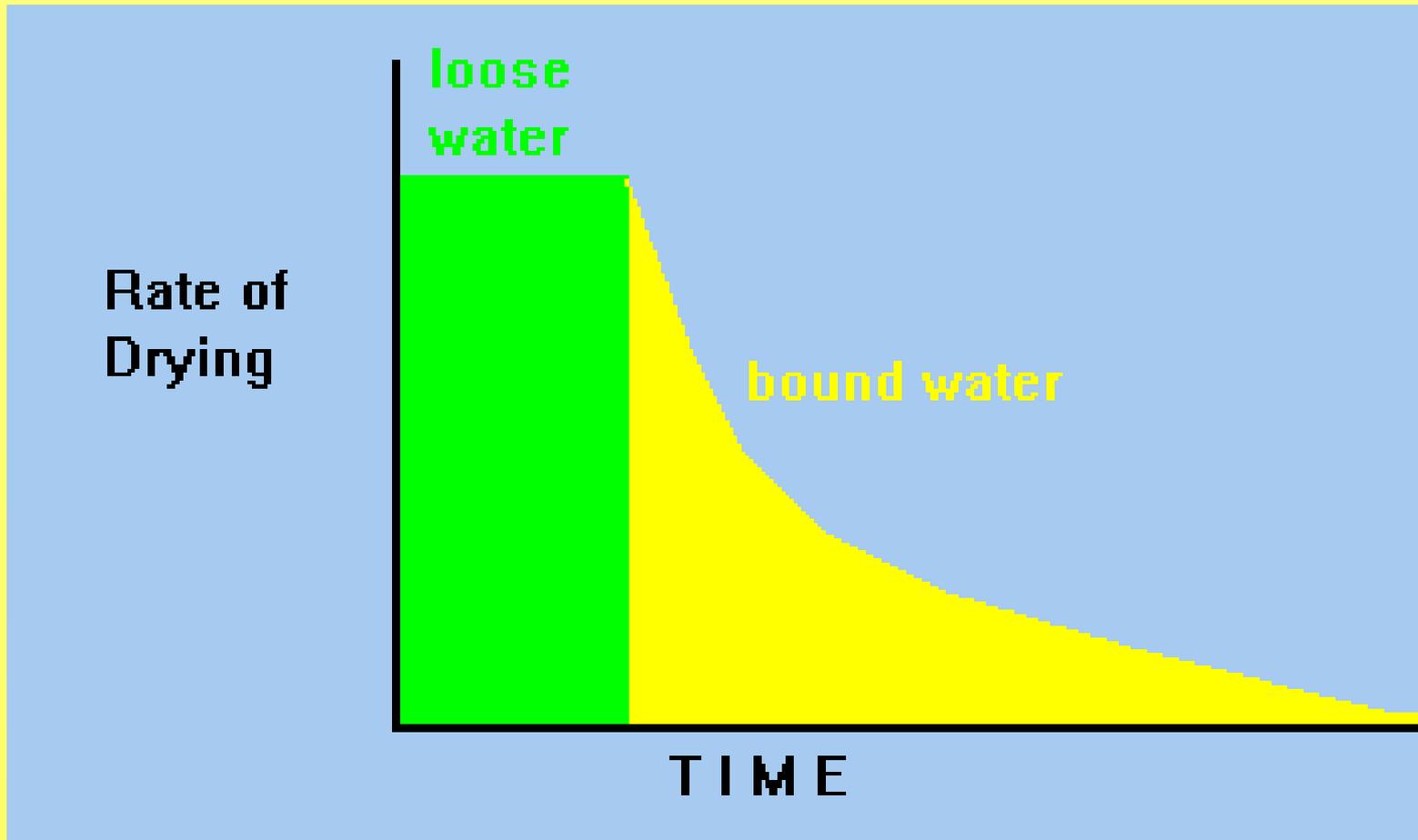
- Esfera polimérica hueca de 5-20 mm de diám y paredes de 0,4-1,5 mm de espesor. El material es microporoso, elástico (autoregenerativo: al retirar la aguja que se emplea para cargarlo, el orificio debe cerrarse), biocompatible, durable, radioopaco.
- Para cargarlo se introducen dos finas agujas: por una ingresa solución concentrada de la droga y por la otra se compensa presión .
- Las esferas se preparan en moldes por reacción de copolimerización entre HEMA y 2-IEMA (radioopaco), conformando una red tridimensional.
- Esferas pequeñas: 5,5 mm diámetro, 0,051 ml de volumen interno.
- Esferas largas: 14 mm diámetro, 0,90 ml de volumen interno.
- A su vez, en ambos tamaños, las paredes de las esferas pueden ser altamente porosas o de baja porosidad, generándose así cuatro tipos posibles de dispositivos.
- Lo interesante de estos sistemas es que pueden ser recargados durante periodos prolongados con una cantidad variable de droga, incluso puede efectuarse un cambio de terapia, ya que cuando el reservorio se vacía puede cargarse con otra droga. Se emplean para suministrar citostáticos y se implantan en el seno del tejido a tratar

# Métodos químicos

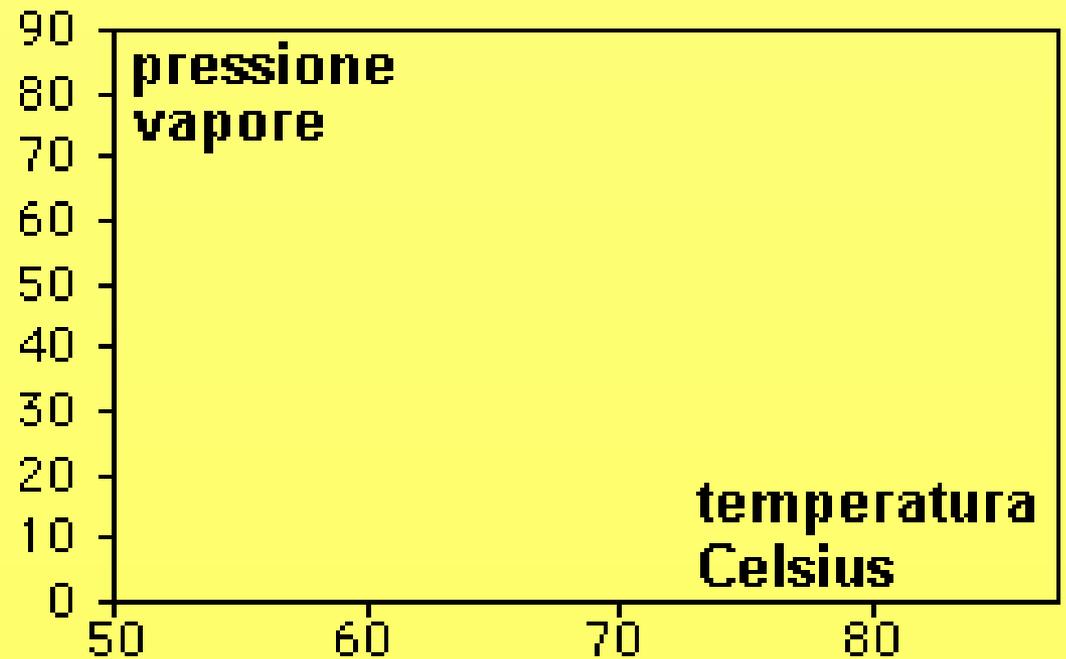
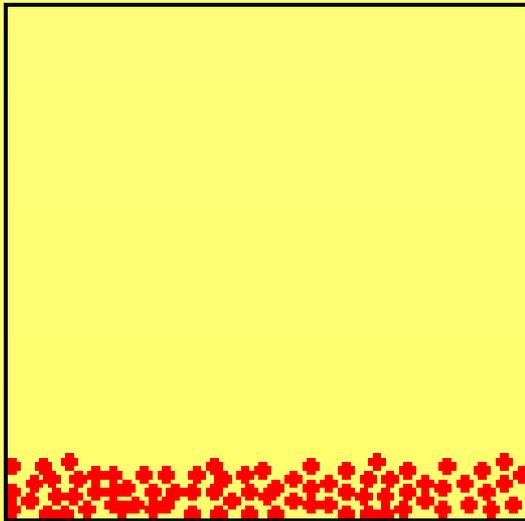
- Se transforma químicamente al p.a. en un complejo insoluble y con él se prepara una suspensión de cristales o de microcristales que, al ser inyectados, forman depósitos en los tejidos y que se desdoblán dejando en libertad el p.a. para ejercer su acción. Ej:
  - Formación de complejos del p.a.: Fijando la droga a una macromolécula. La liberación de la droga a partir del polímero es regida por el grado de asociación. Ej. insulina cinc combinada con glibinas o protaminas dando complejos de mayor peso molecular que pueden ser mezclados en distintas proporciones. El punto isoeléctrico de la insulina cinc protamina o insulina isofánica o insulina cinc globina se aproxima a 7,3, de modo que al pH de los líquidos del organismo son muy insolubles.
  - Formación de sales poco solubles para que se entregue lentamente el p.a. al organismo y para que se excrete lentamente por orina. Ej. penicilina G procaina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de metilprednisolona.
  - Formación de ésteres: hormonas sexuales.

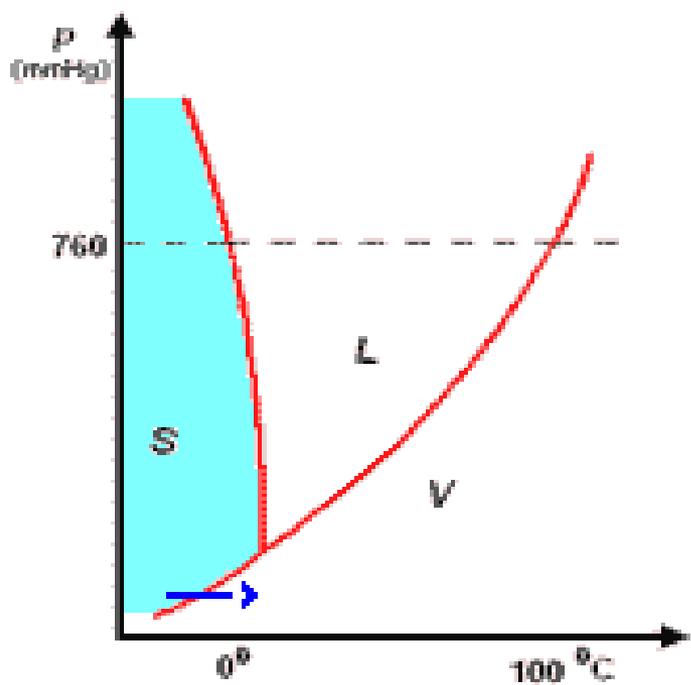
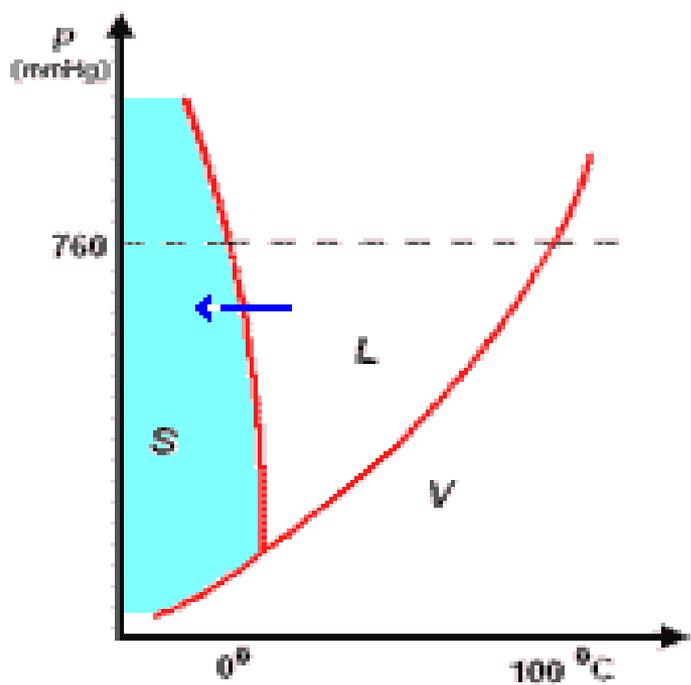
# Liofilización

# Secado



# Aumento de la presión de vapor con la temperatura





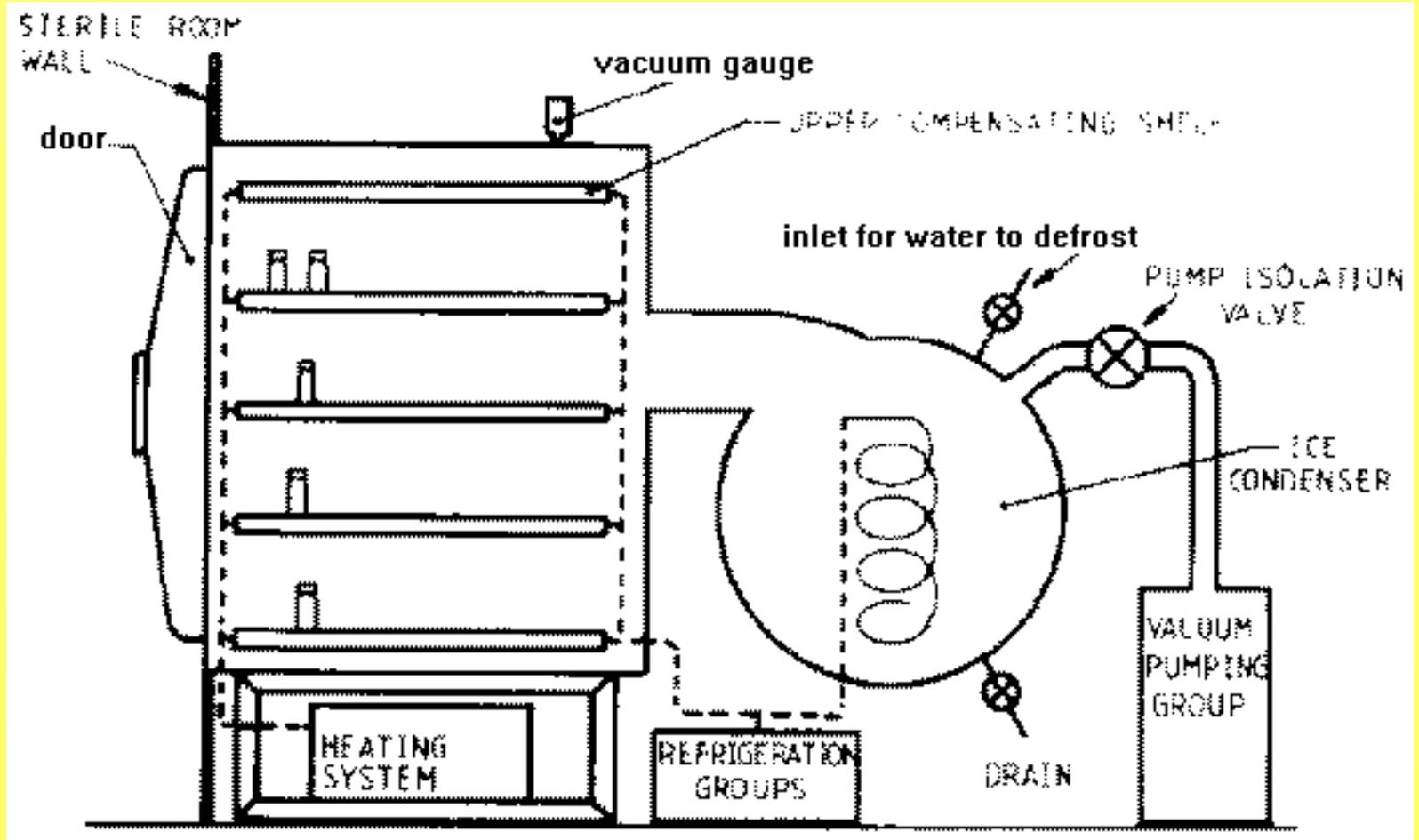
# EQUIPOS

- De Laboratorio
- Industriales
- Partes:
  - Cámara de liofilización
  - Sistema de vacío
  - Sistema de retención del agua
  - Accesorios

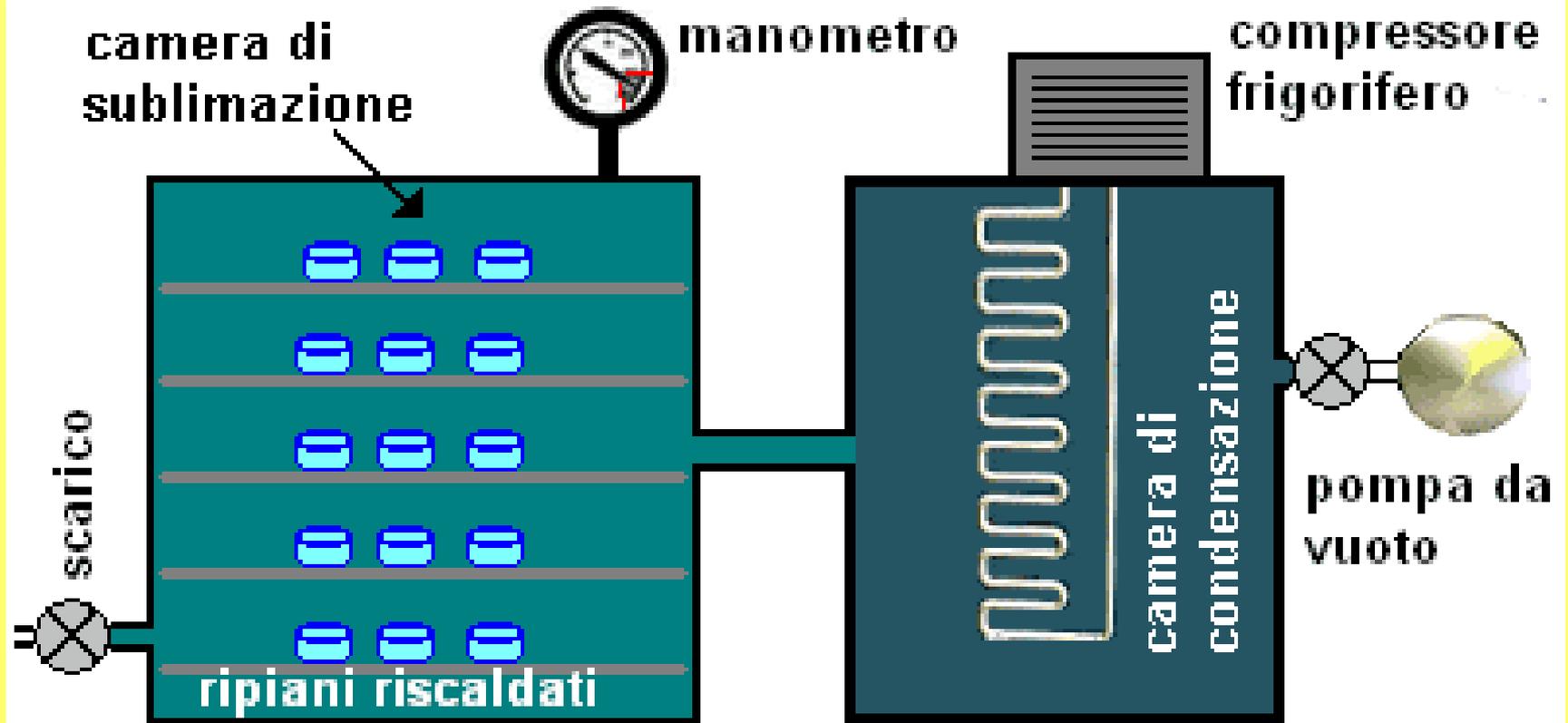
# Equipo de laboratorio

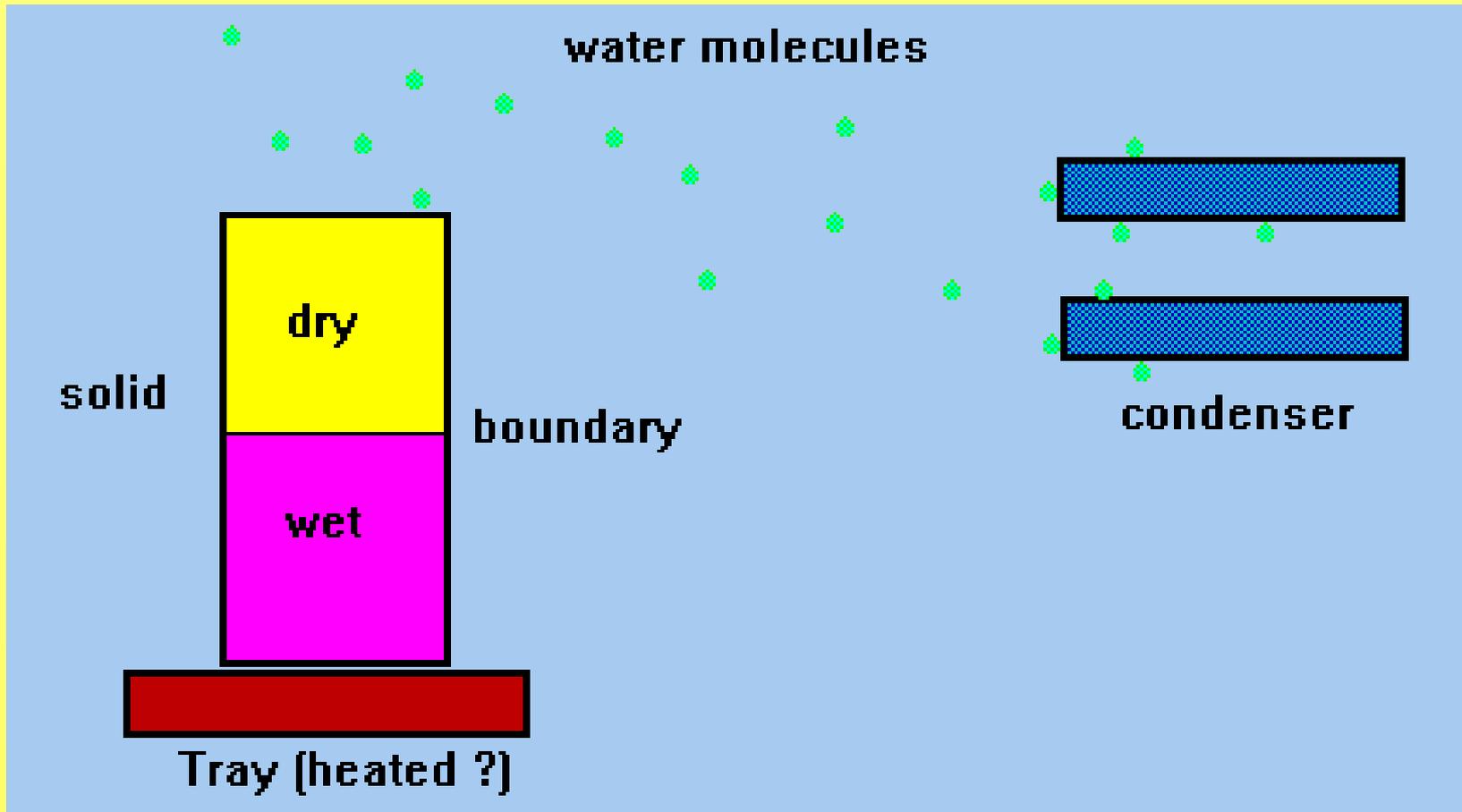


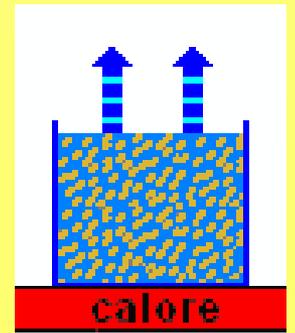
# Equipo industrial



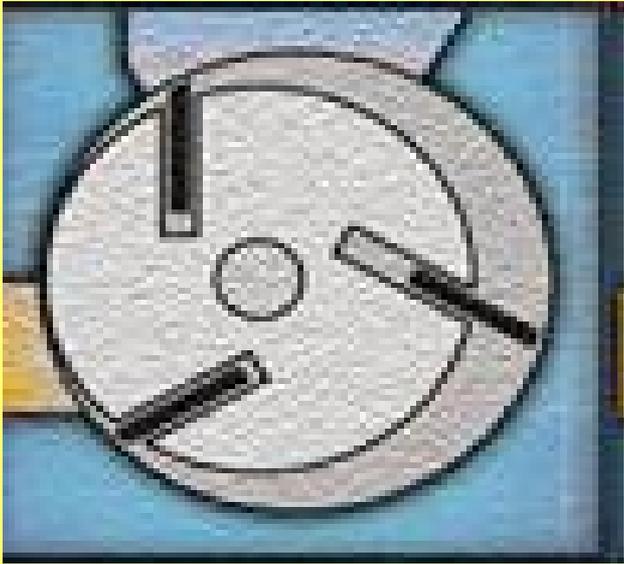
# Liofilizzazione







# Bomba de vacío rotativa de paletas con recirculación de aceite



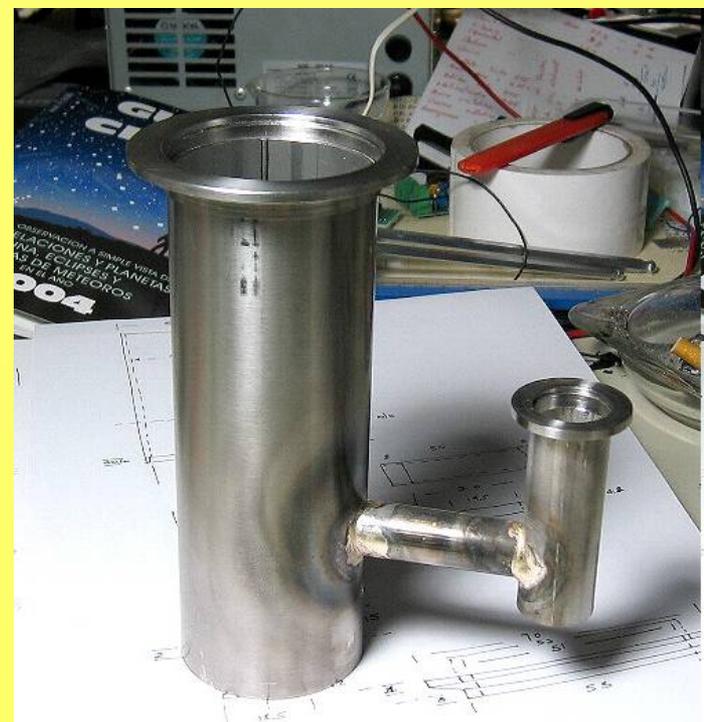
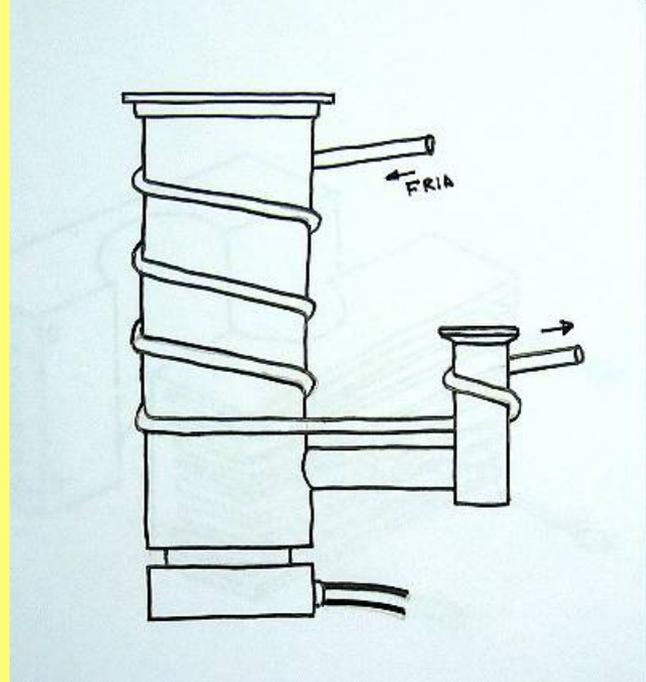
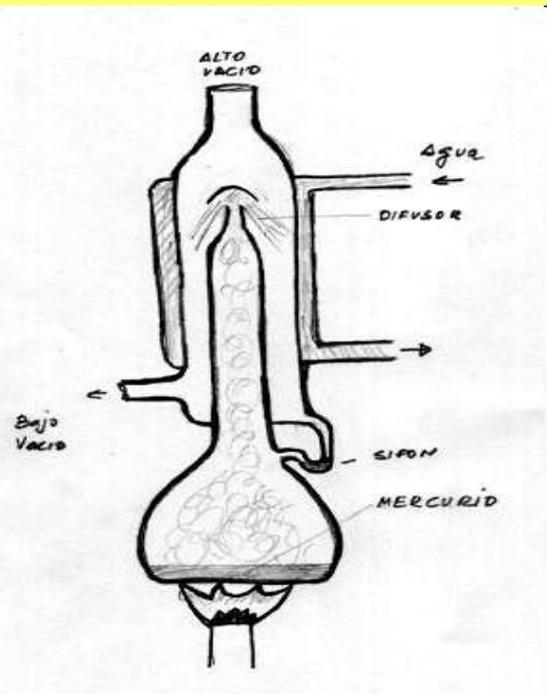
Rotor excéntrico

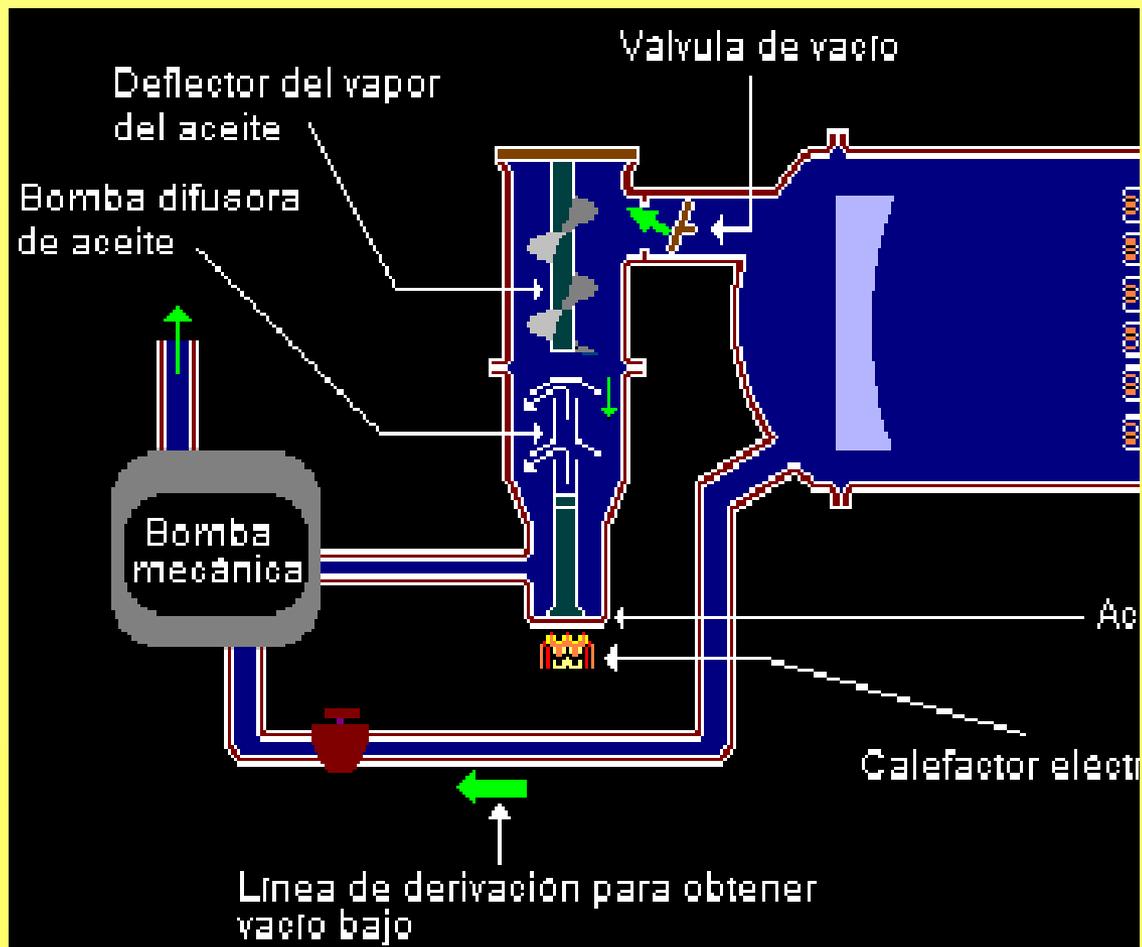
Opera contra la presión atmosférica



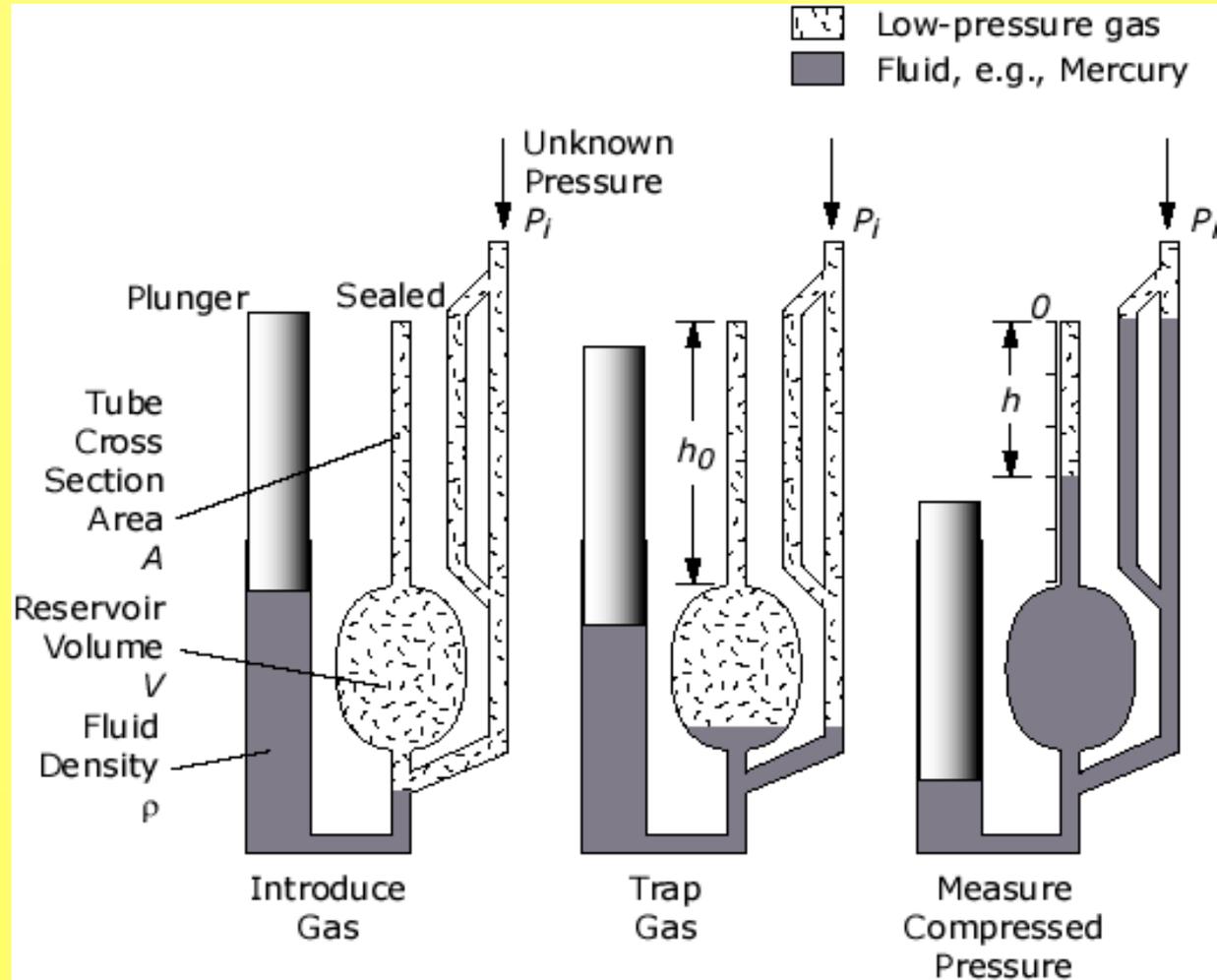
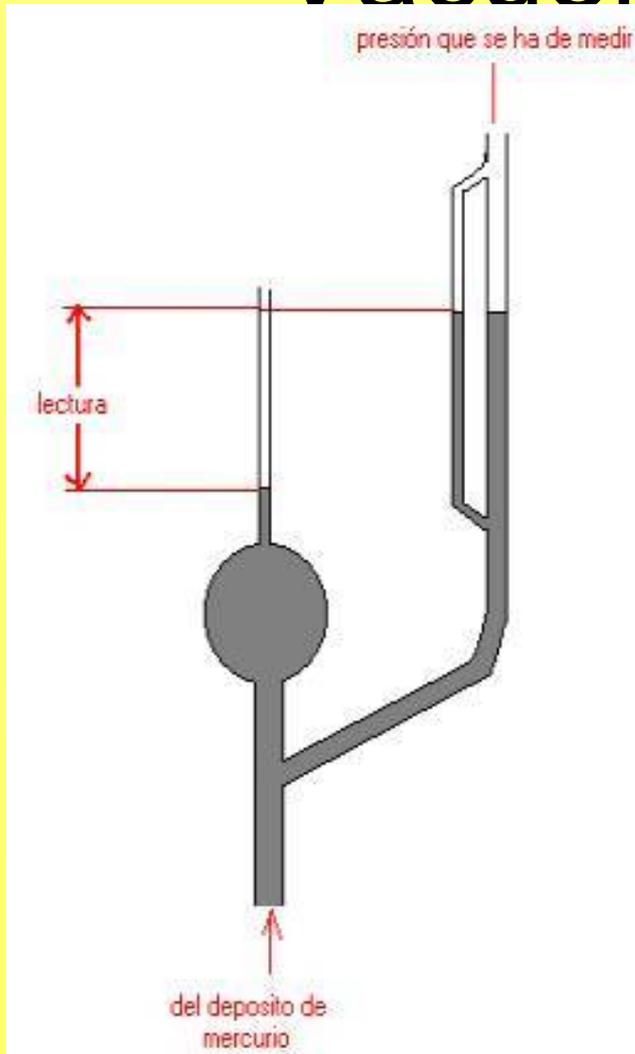
Eyector de vapor

# Bomba difusora





# Vacuómetro de McLeod



# Congelamiento en cáscara

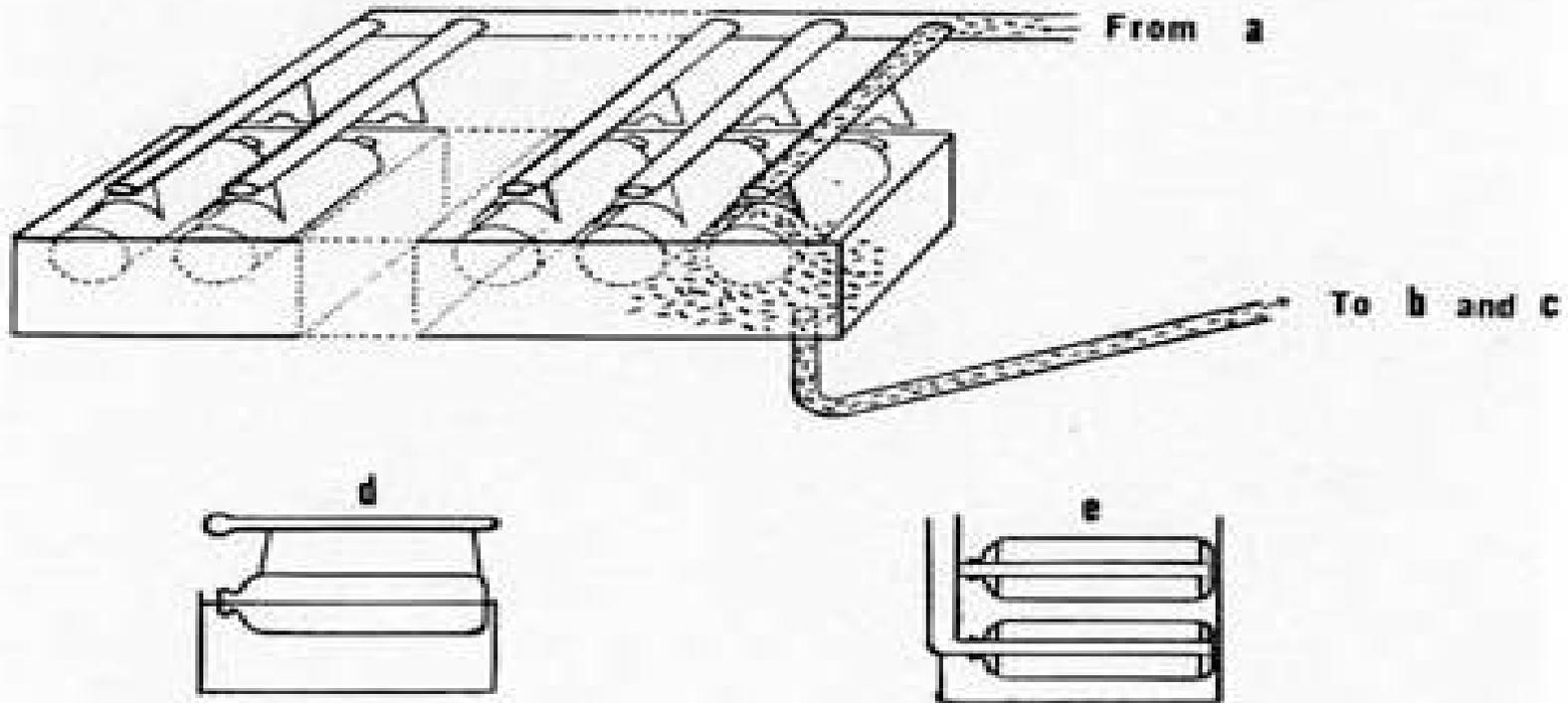


FIGURE 67.—Equipment (Cutter Laboratories) for Emery technique of shell-freezing plasma: cold alcohol (a), low temperature compressor (b), circulating pump (c), end view of apparatus (d), and top view (e).

# En taco



# pico de flauta

