

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

ENSAYOS SOBRE ESTABILIZACION DE
SOLUCIONES PARENTERALES CON
AGENTES QUELATIZANTES
Y ANTIOXIDANTES

T E S I S

PRESENTADA POR

MARINA CISNEROS ESCOBAR

PREVIA A LA OPCION DEL TITULO DE

LICENCIADO

EN

QUIMICA Y FARMACIA

ABRIL DE 1971



UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

Rector

Dr. Rafael Menjívar

Secretario General

Dr. Miguel Angel Sáenz Varela

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Decano

Dr. Raúl Arevalo

Secretario

Dra. Amelia de Cortez

-----0-----

-----0-----

-----0-----

2000 14 H 11/10/12

JURADO CALIFICADOR DE TESIS

Dr. Carlos Mata Gavidia

Dra. Hilda Mercedes Pacheco de Novoa

Lic. Jaime Lozano

-----0-----

-----0-----

-----0-----

-----0-----

AGRADECIMIENTO

Al Doctor Carlos Mata Gavidia por la Asesoría presta-
da;

Al Departamento de Farmacia por haber facilitado los
medios para la elaboración del presente trabajo; y,

A todas aquellas personas que en una u otra forma brin-
daron su valiosa colaboración.

-----0-----

-----0-----

---0---

C O N T E N I D O

	Pág.
I. INTRODUCCION	1
II. COMPUESTOS COORDINADOS. GENERALIDADES	4
III. FENOMENOS DE DEGRADACION. FUNCIONAMIENTO DE ANTIOXIDANTES, MECANISMO DE ACCION	7
IV. FACTORES QUE AFECTAN LA FORMACION Y ESTABILIDAD DE LOS QUELATOS	14
V. QUELATIZANTES COMUNMENTE EMPLEADOS EN SISTEMAS ACUOSOS Y OLEOSOS	17
VI. EL E.D.T.A. COMO AGENTE QUELATIZANTE ,.....	22
VII. SINERGISMO	27
VIII. ENSAYOS SOBRE DISTINTAS SOLUCIONES PARENTERA <u>L</u> LES	31
IX. RESULTADOS Y CONCLUSIONES	42
X. BIBLIOGRAFIA	46

I N T R O D U C C I O N

El uso de agentes secuestrantes en las operaciones Farmacóuticas ha tomado mucha importancia, primero en análisis y segundo en la eliminación o inactivación de iones innecesarios en solución. El tipo quelato de complejo metálico ha adquirido gran importancia, especialmente en el campo farmacéutico. La quelación es la coordinación de un metal con un grupo o grupos que se unen al átomo central por medio de cualquier tipo de enlace. Sin embargo ya sea en el enlace iónico, covalente o intermedio, la función de estos grupos es siempre la de donar electrones al átomo central. A estos grupos que se unen al átomo central se les conoce como ligandos y su disponibilidad de coordinarse al átomo central proporcionando más de un par de electrones hace que se les clasifique como ligandos bi, tri, o polidentados.

El complejo formado de esta manera podrá dar por resultado la precipitación del metal o la formación de un compuesto soluble estable. Si el ligando forma un quelato metálico estable y soluble en el agua se dice que es un agente secuestrante. La secuestración no es más que la supresión de una propiedad o reacción sin suprimir el metal del sistema o fase, mediante algún proceso de precipitación o extracción y se logra mediante quelación.

Los energizadores más efectivos en incrementar las actividades antioxidantes son generalmente compuestos orgánicos que pueden formar complejos con cantidades de iones de metales pesados (lo que significa su actividad catalítica en la oxidación de medicamentos). Uno de los agentes quelatizantes más comunmente usado en el campo farmacéutico es la sal sódica del ácido Etilen diamino tetracético (EDTA).

Partiendo de un orden para utilizar efectivamente agentes quelatizantes en dosis farmacéuticas de formas líquidas es necesario una comprensión básica de su modo de acción, por lo que se tratará de presentar un pequeño reporte acerca del mecanismo de quelatización.

Siendo la contaminación hoy día uno de los problemas más grandes con que se ven onfrontados a diario los Químicos Farmacéuticos, los procesos de secuestación constituyen una de las formas más seguras de evitar la deterioración de formas farmacéuticas líquidas. Una aplicación adecuada de estos agentes constituye un arma valiosa que evitará en el futuro problemas causados por impurozas presentes y fenómenos degenerativos que involucran la presencia de sustancias no deseables en las distintas especialidades farmacéuticas.

El objeto de este trabajo es proporcionar una idea acerca de

la acción de uno de los más efectivos agentes quelatizantes como es la sal sódica de EDTA frente a impurezas presentes en soluciones parenterales de Tiamina o vitamina B₁, vitamina C, Adrenalina y Efedrina. Los ensayos realizados comprenden una comparación de las reacciones degenerativas de estas soluciones parenterales en ausencia de agentes Quelatos y su disminución o retardamiento de estos procesos mediante la aplicación de sales de EDTA.

II

COMPUESTOS DE COORDINACION

Existe una clase importante de compuestos cuyos enlaces químicos son similares a los de los compuestos enlazados por covalencia ordinaria, en la cual, usualmente cada átomo contribuye con un electrón al par que los dos átomos comparten mutuamente. Nuestro interés presente está dirigido a los enlaces químicos que resultan de la interacción de donador de par electrónico y un aceptor del mismo. Esto se llama un enlace covalente coordinado y se presenta en aquellos compuestos formados por la combinación estequiométrica de dos o más especies capaces de existir independientemente entre sí. Los complejos de coordinación estables se forman a partir de muchas especies que de otro modo son independientes, por ejemplo el ion Fe^{+2} , Ca^{+2} , se combinan con compuestos como la sal sódica del ácido Etilen Diamino Tetracético para ser eliminado casi por completo mediante la formación de enlaces coordinados con un agente de coordinación fuerte como es la sal de EDTA. La base química para la formación del complejo de coordinación es el enlace coordinado. Debe haber un ion aceptor cuyos orbitales atómicos estén incompletos y una especie donadora (ion o molécula) llamada ligando, que tenga un par de electrones no enlazados en un orbital exterior o de valencia. En general esta reacción se puede describir como sigue;



Iones de metales de transición como Fe^{+2} , Ni^{+2} , Cr^{+3} , Co^{+2} , son aceptores ideales porque tienen un subnivel "D" parcialmente lleno en la capa de valencia.

Las especies donadoras o ligandos incluyen grupos NH_3 , H_2O , CO , CN^- , Cl^- , y OH^- . Una vez que estos grupos se unen al ion central no están ya disponibles para ciertas reacciones químicas. Existen varias teorías para explicar el enlace coordinado en los complejos. Una de ellas es la teoría enlace-valencia. De acuerdo con esta teoría se presenta la hibridación de ciertos orbitales del átomo central; pudiendo formar híbridos entre los orbitales s, p, ó d. Según esta teoría es esencial que el ion metálico central tenga un número de orbitales vacantes igual al número de grupos donadores que se enlazan a él. La hibridación de estos orbitales da como resultado un grupo de orbitales que tienen igual energía de enlace y ciertas orientaciones geométricas que corresponden a las orientaciones en las cuales se pueden formar los enlaces más fuertes con los orbitales híbridos.

La segunda teoría, preferida por muchos químicos hoy en día, es la del campo del ligando. Este concepto considera que el enlace entre el ion metálico central y el grupo donador es, básicamente electrostático. Ya que solo aniones y moléculas polares actúan como grupos donadores al formar el complejo de coordinación, la estabilidad se presenta si los orbitales de baja energía están ocupados en forma más completa

que los de alta energía. Así, la estabilización del campo de ligando se aplica sobre todo a metales de transición como el Fe^{2+} . Las teorías del campo de ligando y del enlace-valencia no se excluyen una a la otra. Ciertamente el enlace coordinado tiene ambos caracteres, covalentes o iónicos en diversos grados.

GRUPOS LIGANDOS (7)

Los ligandos deben ser polares o polarizables y generalmente tienen pares electrónicos no apareados que pueden formar uniones coordinadas con el ion central. Los ligandos se pueden clasificar sobre la base de su posibilidad para formar un enlace con el ion metálico (Unidentado) o dos uniones (Bidentado) o también muchas uniones (Polidentados) de esta disponibilidad de coordinación depende parte de la estabilidad de los complejos.

III

FENOMENOS DE DEGRADACION

Existen varios fenómenos de degradación que afectan la estabilidad de las sustancias; pero, dos son los procesos que más comúnmente o con mayor frecuencia se encuentran presentes, éstos son los procesos de oxidación y la presencia de agentes químicos capaces de producir reacciones no deseables.

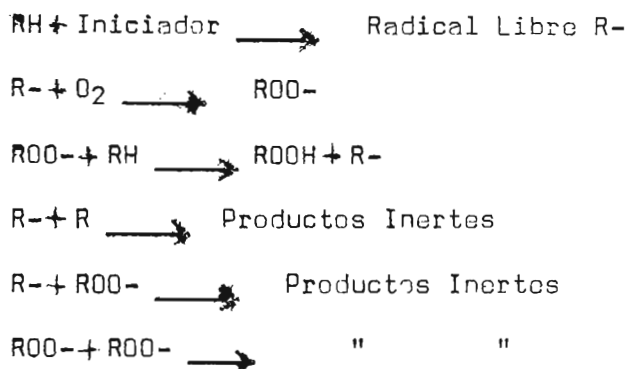
Para evitar estos procesos degenerativos se hace uso de ciertas sustancias conocidas como antioxidantes y agentes quelatizantes. Los antioxidantes o inhibidores son sustancias que disminuyen o suprimen la rapidez de oxidación de los materiales auto-oxidables. La teoría de la reacción en cadena de Christiausen es la explicación más aceptada de la acción antioxidante. Según esta teoría las moléculas de material auto-oxidable capaces de reaccionar con el oxígeno, son en un instante cualquiera, un número limitado, que ha sido activado por la absorción de energía. Cuando se produce la reacción, la molécula pone en libertad energía de activación que puede ser absorbida por otra molécula de material auto-oxidable. Esta absorción de energía puede provenir de una fuente externa, como la luz o el calor, e inicia una reacción en cadena que conduce a la oxidación de una cantidad de sustancia relativamente grande. El efecto de los antioxidantes sobre estas sustancias es como la de un interruptor de dicha cadena, éste es, recibiendo y no transmitiendo la energía de activación.

Ordinariamente se oxida el propio antioxidante y es gradualmente destruido en el proceso de romper la cadena de reacción. Esta es la razón por la cual los antioxidantes solo protegen a un material oxidable durante un tiempo limitado llamado período de inducción.

Según la teoría de la reacción en cadena para que una sustancia sea eficaz como antioxidante tiene que ser fácilmente oxidada. Sin embargo, si se oxida con demasiada facilidad puede tomar parte en reacciones secundarias.

FUNCIONAMIENTO DE ANTIOXIDANTES

La auto-oxidación de moléculas orgánicas en fase líquida o de solución es un proceso en cadena mediante un radical. La iniciación de la reacción requiere la producción de un radical libre ya sea por ataque directo del oxígeno, fotoquímicamente o por un agente agregado. La reacción en cadena comprende tres pasos: iniciación, propagación y terminación que pueden representarse por las ecuaciones siguientes:



En donde RH = Hidrocarburo.

Las reacciones que forman ROO- y ROOH tienden a autoperpetuarse y son los pasos de propagación de la auto-oxidación. Los antioxidantes reaccionan con los radicales libres continuadores de la cadena para formar productos inertes en uno de los pasos de terminación, en general los antioxidantes dan fin a las reacciones de oxidación en cadena en la forma siguiente:

- Primero. Por donación de un electrón a un radical de peróxido.
- Segundo. Por donación de un átomo de hidrógeno a un radical de peróxido.
- Tercero. Por adición de un radical de peróxido antes o después de oxidarse parcialmente.
- Cuarto. Por otros medios hasta ahora no determinados en que es posible que intervengan radicales de hidrocarburos en vez de radicales de peróxido.

Los antioxidantes encuentran muchos usos y aplicaciones, un carácter importante es su gran eficacia en concentraciones muy bajas, del orden de unas cuantas centésimas o milésimas por ciento. La protección proporcionada por un antioxidante aumenta entre ciertos límites en razón directa de la concentración. Otro de los fenómenos de

degradación más usuales es aquel debido a la presencia de agentes químicos capaces de producir reacciones de formación de precipitados, coloraciones y alteración de las propiedades de las sustancias; para evitar este fenómeno se hace uso de los agentes de quelatización o quelatos cuya función principal consiste en la formación de complejos solubles de iones metálicos.

MECANISMO DE ACCION DE LOS AGENTES QUELATIZANTES

El mecanismo de acción de los agentes quelatizantes está basado en un fenómeno conocido como "Quelación" o "Secuestración" que comprende la coordinación de un metal con un ligando polidentado.

El complejo formado de esta manera podrá dar por resultado la precipitación del metal o la formación de un compuesto soluble estable. El fenómeno de secuestración no es más que la supresión de una propiedad o reacción de un metal sin suprimir el metal del sistema o fase mediante algún proceso de precipitación o extracción. Estos compuestos capaces de apoderarse de los iones metálicos de manera que estos no exhiban sus reacciones normales en presencia de agentes de precipitación se llaman agentes de secuestración, secuestrantes o agentes quelatos.

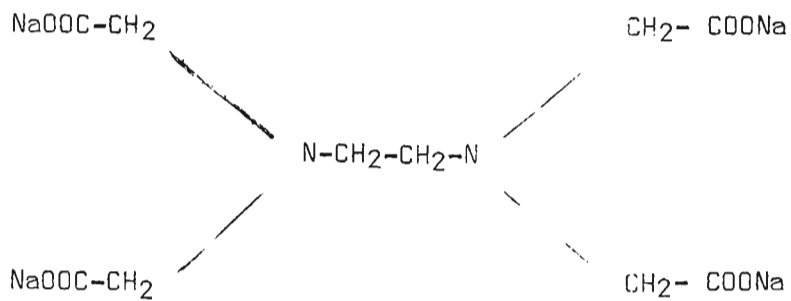
La secuestración ha sido utilizada recientemente en aquellos sistemas en los que se utiliza el agente secuestrante para enmascarar o al-

terar la actividad biológica y química de un ion metálico en reacciones que no son de precipitación. Es de notar que la secuestración frecuentemente forma parte de un proceso general, en el que conviene aumentar o inhibir una reacción influenciada por iones metálicos que se efectúan independientemente de la reacción de coordinación o para alterar la influencia de un ion metálico sobre la estabilidad de un producto o compuesto. Así tenemos por ejemplo que un secuestrante en una solución de jabón sódico en agua dura, aprisiona los iones calcio y magnesio y acrecienta la eficacia de la acción detergente. La adición de un agente secuestrante en una solución de vitamina C, estabiliza la vitamina contra la oxidación por combinación de las impurezas de iones metálicos que catalizan la degradación oxidante.

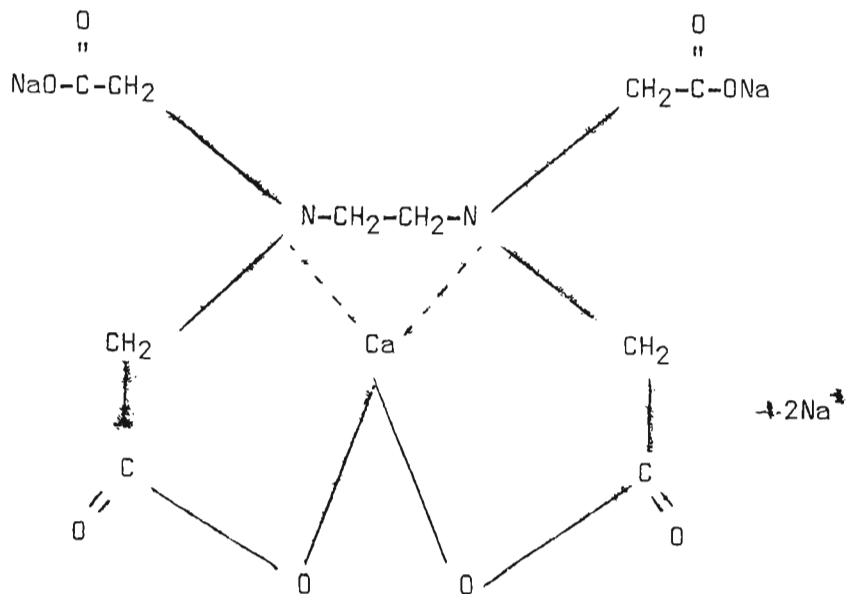
Uno de los agentes secuestrantes más utilizados y que forman quelatos más estables es la sal sódica del ácido Etilen Diamino Tetracético. La aplicación de un agente secuestrante implica un conocimiento amplio acerca de la estabilidad de sus quelatos metálicos y los factores que afectan esta estabilidad.

El ácido Etilen Diamino Tetracético conocido comunmente como EDTA contiene en su estructura cuatro carboxilos, se le puede considerar como un ácido tetrabásico que se ioniza en cuatro etapas. La presencia de iones de calcio y magnesio, (para citar un ejemplo) es la causa de que los cuatro átomos de sodio de la estructura de la sal se disocien rápi-

damento pasando los átomos de calcio y magnesio a formar parte de la molécula. En esto se funda la acción secuestrante del EDTA. Puesto que la molécula puede representarse como sigue:

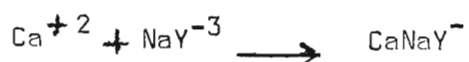


La combinación del EDTA con el calcio produce complejos del tipo:



La sal del EDTA es un secuestrante tetradentado y el desplazamiento sucesivo de sus átomos de sodio ligados a la molécula y la formación de complejos del tipo:

CaNaY^- , CaY^{2-} y Ca_2Y se representan de acuerdo a las ecuaciones siguientes;



En donde NaY representa la molécula de sal de EDTA.

FACTORES QUE AFECTAN LA FORMACION Y ESTABILIDAD DE LOS
QUELATOS

Como una regla general podría decirse que cuanto más alta es la valencia del ion metálico, más grande es la tendencia de quelatización, la constante de formación para un número de quelatos con sal de EDTA, así como el orden preferencial de éste por los iones presentes, en base a la valencia del ion se expresan en la siguiente tabla:

T A B L A N o. 1

CONSTANTES DE FORMACION PARA UN NUMERO DE QUELATOS DE EDTA.-

IONES METALICOS	LOG. DE K	IONES METALICOS	LOG. DE K
Fe ⁺⁺⁺	25.1	Fe ⁺⁺	14.2
Cu ⁺⁺	18.4	Mn ⁺⁺	13.5
Ni ⁺⁺	18.4	Ca ⁺⁺	10.59
Pb ⁺⁺	18.2	Mg ⁺⁺	8.69
Cd ⁺⁺	16.5	Cr ⁺⁺	8.63
Zn ⁺⁺	16.2	Ba ⁺⁺	7.76
Co ⁺⁺	16.1	Li ⁺	2.69
La ⁺⁺⁺	15.4	Na ⁺	1.66

Consecuentemente uno de los factores que influyen grandemente en el orden preferencial de quelatización es el pH. Por lo que la fuerza de adhesión será función del pH; La sal de EDTA es un excelente agente quelatizante, a continuación se presenta una tabla que contiene el orden preferencial de quelatización de la sal de EDTA a varios niveles de pH.

T A B L A N o. 2

ORDEN PREFERENCIAL DE QUELATIZACIÓN DE EDTA A VARIOS NIVELES DE pH.

pH	M E T A L E S
4	Cr > Cu > Ni > Pb > Co
6.5	Ni > Cu > Co > Zn > Ca
8.65	Ni > Co > Cu > Zn > Ca > Mg > Sr > Ba
11.0	Co > Ni > Cu > Zn > Ca > Mg > Sr > Ba

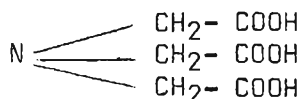
Otro factor de gran influencia en la estabilidad de los quelatos es la presencia de dos o más iones metálicos en el sistema. El equilibrio que gobierna la actividad de dos o más iones metálicos por el ligando es muy complejo. La constante estabilidad de los quelatos, las concentraciones de los iones metálicos y de ligando, la naturaleza y concentración de electrolitos que no compiten y que están en la solución,

el pH y otras variables que afectan la distribución de los iones metálicos que hayan entrado a formar parte de los quelatos y de los que permanezcan libres.

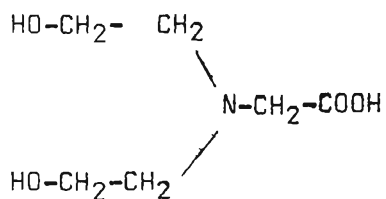
Controlando las condiciones experimentales es posible restringir la acción de los agentes secuestrantes a un número de iones metálicos limitado, en algunos casos a un solo ion.

AGENTES QUELATIZANTES COMUNMENTE
USADOS EN SISTEMAS ACUOSOS

Amplias investigaciones realizadas sobre los aspectos físicos y químicos de la interacción de los iones metálicos en soluciones acuosas han llevado al descubrimiento de cierto tipo de compuesto llamados ácidos amino policarboxílicos, los cuales han sido utilizados como agentes de secuestración; el EDTA es el de aplicación más extendida; pero otros compuestos como el ácido nitrilo triacético:

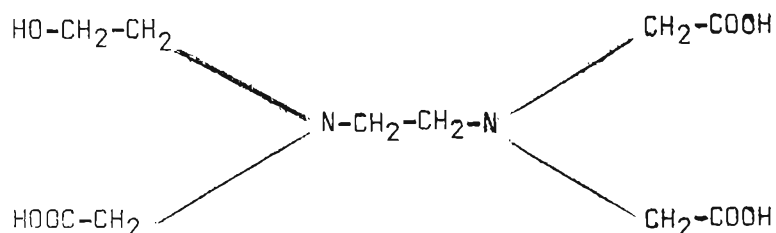


El cual forma quelatos aunque menos estables que los que forma el EDTA y de allí que tengan menos usos. Otros como la Di (hidroxi etil) Glicina.



Que forma quelatos de hierro a un pH alcalino.

El ácido hidroxil etil etileno diamino triacético:



Esto forma quelatos muy débiles con el calcio y magnesio por lo que se le utiliza combinado con el EDTA. Este ácido es un agente secuestrante más eficaz que la Di (hidroxil etil) Glicina, puede ligar el hierro trivalente a concentraciones del uno por ciento o más de NaOH; pero su eficacia decae rápidamente a medida que aumenta la concentración del álcali. La actividad de secuestación del ácido hidroxil etil etileno diamino triacético es menor que la del EDTA pero aún es suficientemente efectiva para actuar como agente secuestrante a un pH entre 8-11. Existe otro grupo de compuestos conocidos como ácidos hidroxil-carboxílicos que son de mucho interés como agentes secuestrantes; los más importantes se citan a continuación:

Ácido Glucónico, Ácido Cítrico, Ácido Tartárico y un compuesto parecido a esto como es el Ácido Sacárico.

Los mecanismos de acción mediante los cuales los ácidos hidroxil-carboxílicos impiden la formación de sales insolubles de los iones me-

tálicos no ha sido hasta hoy aclarado completamente; esto es cierto especialmente con respecto a la actividad secuestrante de los gluconatos en solución alcalina.

Los constantes de estabilidad de los complejos de calcio y magnesio por los ácidos cítricos y glucónicos son mucho más pequeñas que las del EDTA.

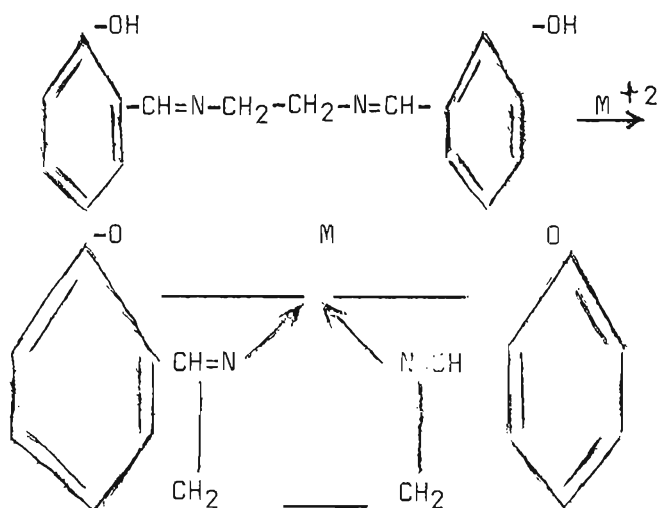
Se han observado resultados parecidos con otros compuestos polihidroxílicos; parece que los ácidos hidroxicarboxílicos impiden la precipitación por el efecto del umbral más que por la secuestración verdadera. En el efecto de umbral la reacción entre un ion metálico de un agente precipitante no alcanza el equilibrio por el efecto inhibitor del ácido hidroxicarboxílico; pero en muchas aplicaciones, el retardo de la formación de un precipitado es igual de efectiva que una secuestración verdadera.

AGENTES QUELATIZANTES COMUNMENTE USADOS EN SISTEMAS OLEOSOS

Recientemente se ha demostrado que indicios de metales catalizan la oxidación y el deterioro de sistemas oleosos. Desde el punto de vista práctico es casi imposible eliminar permanentemente los indicios metálicos, porque el contacto con el equipo metálico de fabricación y almacenaje ocasiona nuevas contaminaciones. La adición de

agentes de secuestación solubles en los aceites inhiben los efectos dañinos de los iones metálicos, gracias a la formación de quelatos metálicos solubles en aceite. Muchos agentes de quelación orgánicos han sido ensayados en estos sistemas, un ejemplo de ellos son las aminas, oximas y ácidos hidroxiamínicos; pero los compuestos más apropiados son las bases de SCHIFF que se caracterizan por la estructura $R-RC=NR''$ en los cuales $R-R' C=$ es un grupo alquilideno que puede representar a un aldehído o una cetona y $=NR''$ es el residuo imino de una imina primaria.

Las bases de SCHIFF con los metales forman quelatos metálicos solubles en aceite del tipo estructural siguiente:



Sistemas oleosos han aumentado así su estabilidad por medio de la eliminación de la actividad de los metales en una acción secuestrante.

Existen otros agentes de secuestración que forman quelatos solubles en solventes orgánicos como benceno, cloroformo y sulfuro de carbono. El método está basado o fundamentado en la formación de quelatos no ionizados relativamente insolubles en agua pero solubles en los disolventes orgánicos capaces de mezclarse con el agua.

Compuestos de este tipo son las β - dicetonas, $R-CO-CH_2-CO-CF_3$.



VI

USOS DEL E. D. T. A. COMO AGENTE QUELANTIZANTE

Los usos del E.D.T.A. como agente formador de complejos quelatos es muy variada, tanto en la industria, como reactivo analítico y en las aplicaciones farmacéuticas. Industrialmente se utiliza en el ablandamiento de las aguas duras que contienen cantidades considerables de calcio y magnesio; se utiliza también en la secuestración de sales alcalinas de los jabones y detergentes, con lo cual incrementan su acción detergente. Las aplicaciones farmacéuticas son innumerables, se utiliza en la preparación de antibióticos, antihistamínicos, epinofrina, vitamina C, vitamina B, barbitúricos, anestésicos, analgésicos, en donde la finalidad primordial es evitar la coloración por impurezas metálicas.

En cosmetología su aplicación es de mucha utilidad en cremas, lociones, que contienen ácidos grasos no saturados y alcoholes no saturados en los cuales se aplica para evitar la oxidación catalizada por indicios de metales.

La secuestración impide la coloración de pomadas y lociones que contengan agentes terapéuticos sensibles a los metales. Las pomadas que contienen sales de EDTA, solubles en agua, son eficaces para tratar alergias de la piel, ocasionadas por sales de níquel o de cobre.

Su aplicación se ha extendido aún más con la aplicación del EDTA desde el punto de vista medicinal, mediante lavado de las vías urinarias con soluciones diluidas de EDTA se ha logrado disolver cálculos en los riñones. El quelato de calcio y de EDTA en forma de sal disódica, ha sido empleada con resultados prometedores en casos de envenenamiento con plomo y de allí que se le reconozca como el antídoto universal por su propiedad de aprisionar los iones metálicos presentes y transformarlos en complejos solubles inoocuos al organismo.

Hoy en día está indicado el uso del quelato de EDTA por ejemplo el de calcio, en la eliminación rápida de metales radiactivos presentes en el cuerpo. Los metales pesados forman con el EDTA quelatos más estables que el complejo Ca-EDTA lo que ocasiona que desplacen al calcio y así se excreta el quelato metálico radiactivo en la orina.

La industria textil utiliza grandes cantidades de agentes de sequestración en muchas operaciones de teñido. La mayoría de los colorantes son poderosos agentes de quelación en donde los iones metálicos se ligan produciendo colores apagados, cambios de tono y en algunos casos rápidos desvanecimientos de color.

Analíticamente el uso del EDTA ha encontrado gran número de aplicaciones importantes, el punto final del proceso de quelación se ca-

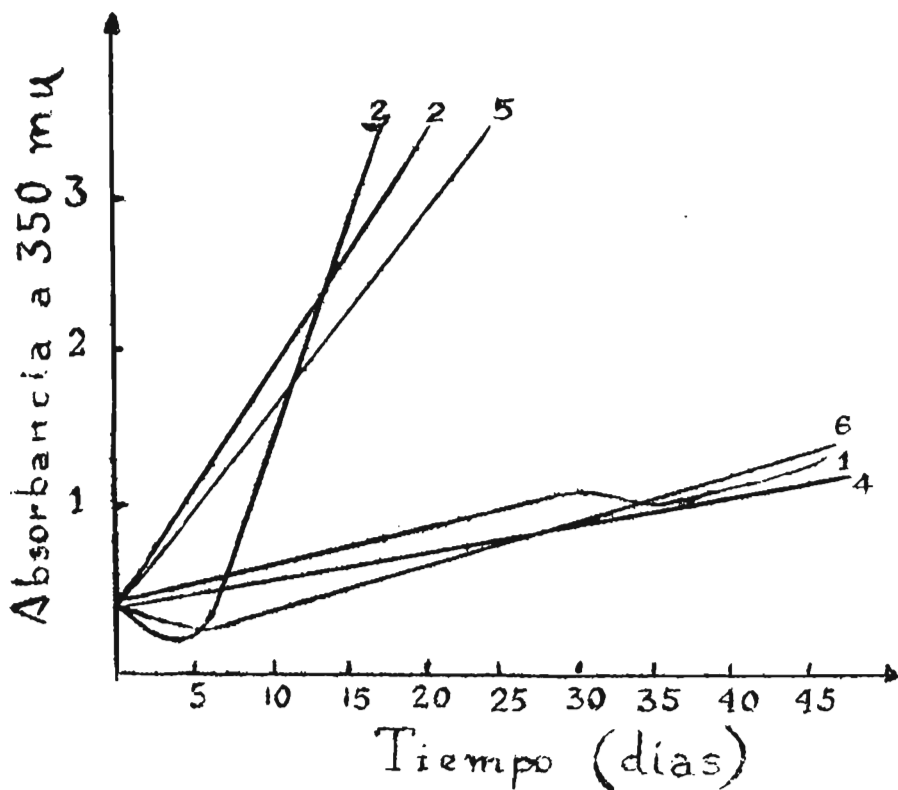
racteriza por un cambio brusco en la concentración de los cationes metálicos, los cuales en presencia de un indicador apropiado, producen coloraciones fácilmente detectables. El uso del EDTA en los productos alimenticios está indicado, cuando vestigios de cobre o de otros metales catalizan procesos de degradación. Sales solubles de EDTA en concentraciones próximas a las 200 ppm. han sido utilizadas para impedir la alteración del color en los pescados y vegetales enlatados. Los vinos tratados con el secuestrante permanecen claros en las bodegas en comparación con aquellas muestras no tratadas, las cuales se enturbian o precipitan con el paso del tiempo.

El EDTA actuando como inactivador de los metales evita la oxidación de los aceites vegetales y las emulsiones de aceite.

Ensayos efectuados en diversas sustancias en donde el objeto primordial es evitar o retardar los procesos degenerativos, se ha encontrado un marcado efecto estabilizador de las sales de EDTA en comparación con otros agentes quelatizantes, lo cual demuestra su selectividad como agente estabilizador en formaciones de color de formas variadas de sustancias.

La gráfica a continuación (1) presenta este efecto en soluciones de clorhidrato de adrenalina las cuales contienen Fe^{+2} como agente contaminante, frente a diversos estabilizadores.

FIGURA 1



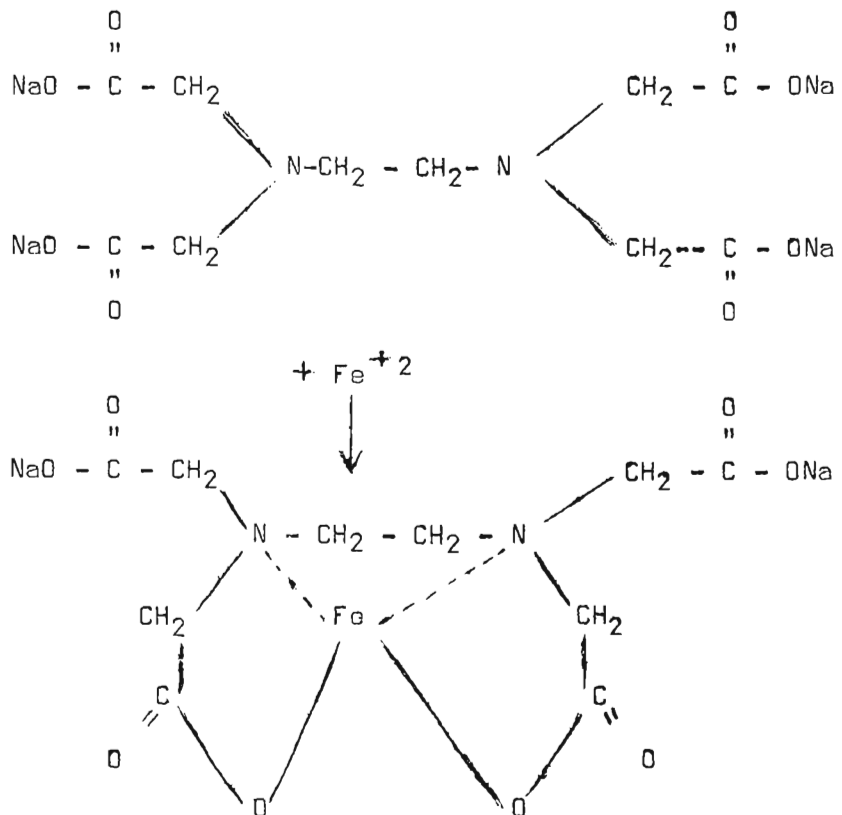
Efectos sobre soluciones conteniendo contaminantes de hierro:

- 1- Control de Epinefrina, 2- Epinefrina más Hierro, 3- Bisulfito,
- 4- Tetracetato dihidratado de Etilen diamino disódico, 5- Triacetato de N-Hidroxietilendiamino Trisódico, 6- N-N-Dihidroxietil Glicina Sódica.

La gráfica demuestra un incremento brusco de la medida de absorban-
 bancia de soluciones que presentaron coloración por impurezas en un
 período de tiempo relativamente corto, estas soluciones de adrenalina
 fueron tratadas con estabilizadores de menor potencia.

La curva No.4 corresponde a la solución de adrenalina tratada
 con una sal disódica de EDTA, el aumento en la medida de la absorban-
 cia fué mucho menor, alcanzando un valor máximo hasta después de 45
 días.

Las sales de EDTA en presencia de impurezas causadas por la pro-
 sencia de trazas de hierro, forma complejos del tipo mostrado a con-
 tinuación:



VII

S I N E R G I S M O

En algunos casos tanto los antioxidantes como los agentes quelatizantes actúan sinérgicamente; esto es: dos o más en combinación proporcionan una protección mayor contra la oxidación o contra las reacciones no deseables, que las que podrían esperarse del efecto de cada uno de ellos empleado solo.

En los procesos de oxidación, el ejemplo más notable de sinergismo es el de ciertas sustancias ácidas como el ácido fosfórico con antioxidantes fenólicos.

Se ha observado un sinergismo muy marcado en la combinación ternaria del ácido p-amino benzoico, el ácido ascórbico y los tocofenoles. Aunque se han propuesto diversas teorías para explicar la adición sinérgica en casos especiales, el fenómeno sigue en general oscuro, pero en general actúan reforzando la acción de ellos mismos y de otras sustancias.

En los procesos de secuestación también se ha observado que mezclas de agentes quelatizantes retardan durante un tiempo mayor las reacciones de precipitación o formación de color debido a la presencia de iones metálicos presentes, así tenemos que mezclas de sal sódica de EDTA y bisulfito de sodio ejercen gran poder de secuestación de

iones metálicos presentes en forma líquida.

Compuestos de EDTA han sido usados solo o en combinaciones con antioxidantes para retardar o prevenir degradaciones oxidantes de compuestos farmacéuticos. Han sido usados para inhibir oxidaciones cobre-catalizantes de ácido ascórbico en soluciones y en la estabilización de soluciones de terramicina y penicilina e inhiben formaciones colorantes de epinefrina (adrenalina).

La presente tabla da una idea de la relativa estabilidad colorante de soluciones de clorhidrato de papaverina a diferentes temperaturas, en las que unas muestras fueron tratadas con sal de EDTA y otras no.

T A B L A NO. 3

Temperatura °C	No EDTA	EDTA 0.005%
50	2 semanas	5 meses
37	1 mes	9 meses
25	12 meses	2 años (Calorías a la fecha)

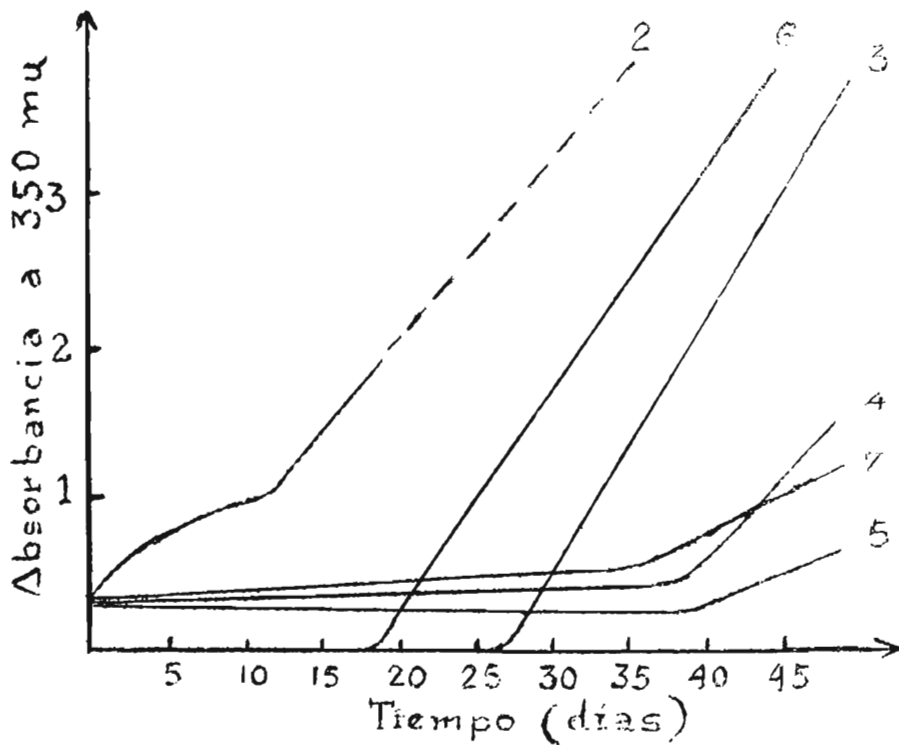
Los datos proporcionan una idea de como aquellas muestras tratadas con EDTA presentan un tipo de estabilidad mayor que el de las muestras que no fueron tratadas con EDTA.

La gráfica de la siguiente página (2) ilustra un ejemplo del efecto sinérgico de los agentes quelatos usados en combinación en soluciones de epinefrina.

El bisulfito de sodio retarda el desarrollo de color por al rededor de 28 días pero después de este tiempo un incremento de color toma lugar. Las demás curvas corresponden al efecto de combinaciones de antioxidantes y agentes quelatizantes sobre la estabilidad de la adrenalina, conteniendo hierro.

Es evidente en estas curvas que todos los agentes quelatizantes en combinación con bisulfito de sodio (con excepción de N-N Dihidroxietil Glicina sódica) sostienen una buena protección de efecto catalítico del hierro por 35 días. Aquí la sal sódica de EDTA fué más efectiva en bombinaciones con el bisulfito.

FIGURA 2



Efectos de agentes quelatizantes en combinación con Bisulfito sobre formaciones colorantes en soluciones de Epinefrina conteniendo Hierro como contaminante: 1- Control de Epinefrina, 2- Epinefrina más Hierro, 3- Bisulfito, 4- Bisulfito más Acido Ascórbico, 5- Bisulfito más Tetracetato de Etilen diamino disódico hidratado, 6- Bisulfito más Triacetato de N-Hidroxietyl diamino triacético sódico, 7- Bisulfito más N-N-Dihidroxietyl Glicina Sódica.

VIII

ENSAYOS EN SOLUCIONES DE VITAMINA B₁

La preparación de soluciones parenterales de vitamina B₁ han sido realizadas de acuerdo a las condiciones estipuladas por la farmacopea de los EE.UU. en cuanto a dosis, preparación y condiciones bajo las cuales deben efectuarse.

SOLUCION DE TIAMINA - VITAMINA B₁

Fórmula = Clorhidrato de Tiamina

Concentración=100 mgs./cc

Envase = Ampollas blancas de 10 cc

Cantidad de Solución =500 cc

SOLUCION MADRE DE TIAMINA

Clorhidrato de Tiamina50 gms.

Fenol (Preservativos) 0.5%2.5 gms.

Agua Destilada c.s.p.500 cc

PREPARACION

Se pesan 50 gms. de Clorhidrato de Tiamina, disolviendo esta cantidad en 300 mls. de agua destilada. Luego se añade a la solución 2.5 gms. de fenol líquido agitando continuamente hasta obtener una solución transparente; el volumen de la solución se completa has

ta obtener 500 mls. de solución.

La mezcla así preparada se deja pasar sobre un filtro de papel para obtener una solución completamente transparente y libre de impurezas que puedan estar presentes.

E N S A Y O No. 1

Solución Madre de Clorhidrato de Tiamina125 cc

PREPARACION

La solución madre antes preparada se envasará en ampollas de 10 cc, se cierran las ampollas y se esterilizan en autoclave a 110°C, durante 20 minutos.

E N S A Y O No. 2

Solución Madre de Clorhidrato de Tiamina150 cc

Sal Sódica de EDTA 0.005%7.50 mgs.

PREPARACION

A 150 mls. de solución de Tiamina se añaden 7.50 mgs. de sal sódica de EDTA agitando continuamente, luego se filtra la solución. Una vez ya preparada la solución parenteral se envasa en ampollas de 10 cc

previamente lavadas, se cierran las ampollas y se esterilizan en autoclave a 110°C durante 20 minutos.

E N S A Y O No. 3

Solución Madre de Clorhidrato de Tiamina100 cc
Trazas de Hierro

PREPARACION

100 mls de la Solución de Clorhidrato de Tiamina se contaminan con trazas de hierro y luego después de un tiempo, la solución se filtra.

La solución antes preparada se coloca en ampollas previamente lavadas de 10 cc procediendo después a su cerrado. Las ampollas se esterilizan en autoclave a 110°C durante 20 minutos.

E N S A Y O No. 4

Solución Madre de Clorhidrato de Tiamina125 cc
Sal Sódica de EDTA 0.005%6.25 mgs.
Trazas de Hierro

PREPARACION

A 125 mls. de Solución de Clorhidrato de Tiamina se añaden 6.25 mgs.

de sal sódica de EDTA agitando continuamente la solución. Esta mezcla así preparada se contamina con trazas de hierro y después de un tiempo se filtra la solución. La solución parenteral se envasa en ampollas de 10 cc las cuales deberán cerrarse y esterilizarse en autoclave a 110°C durante 20 minutos.

ENSAYOS EN SOLUCION DE ACIDO ASCORBICO - VITAMINA C

La solución parenteral de Vitamina C ha sido preparada de acuerdo a las especificaciones que formula la farmacopea de los EE.UU.

Fórmula = Acido Ascórbico

Concentración = 100 mgs.;cc

Envase = Viales de 10 cc blancos

Cantidad de Solución = 100 cc

SOLUCION MADRE DE VITAMINA C

Acido Ascórbico	10 gms.
Bisulfito de Sodio (Antioxidantes) 0.5%	500 mgs.
Alcohol Bencílico (Preservativo) 0.5%	500 mgs.
Agua Destiladac.s.p.	100 cc

PREPARACION

Se pesan 10 gms. de Acido Ascórbico y se disuelven en 50 mls. de

agua destilada se añade luego 500 mgs. de bisulfito de sodio y 0.5 gms. de alcohol bencílico líquido agitando continuamente la solución. El volumen de la solución es completado hasta obtener 100 cc de solución. Filtrar la solución y luego envasarla en frasco ámbar de modo de preservarlo de la luz lo más posible.

E N S A Y O No. 5

Solución Madre de Vitamina C50 cc

PREPARACION

La preparación de la solución es como se ha especificado anteriormente. Esta muestra del ensayo No. 5 contiene únicamente solución madre de Vitamina C de modo de poder comparar la acción de los agentes quelatizantes en muestras líquidas y en aquellas muestras que no contienen agentes de secuestación.

Esta solución es envasada en viales de 10 cc y guardados después de sellarse con triple sello en un lugar oscuro. Después de ser esterilizadas en autoclave a 110°C durante 20 minutos.

E N S A Y O NO. 6

Solución Madre de Vitamina C50 cc

Sal Sódica de EDTA 0.005%2.5 mgs.

PREPARACION

A 50 mls. de solución madre de Acido Ascórbico se añaden 2.5 mgs. de sal sódica de EDTA agitando continuamente. La solución así preparada se filtra y se envasa en viales de 10 cc los cuales se sellan con triple sello y se esterilizan en autoclave a 110^oC durante 20 minutos.

ENSAYOS EN SOLUCION DE EPINEFRINA - ADRENALINA

La solución parenteral de adrenalina ha sido preparada de acuerdo a las especificaciones que formula la farmacopea de los EE.UU.

SOLUCION DE ADRENALINA

Clorhidrato de Adrenalina	100 mgs.
Alcohol Bencílico 0.5%	500 mgs.
Agua Destilada c.s.p.	100 cc

PREPARACION

Se pesan 100 mgs. de Clorhidrato de Adrenalina y se disuelven en 50 mls. de agua destilada, se añaden 500 mgs. de Alcohol Bencílico agitando continuamente. El volumen de la solución es completado

hasta obtener 100 cc de solución. El pH de la solución final es llevado a un pH de 4 con solución de Acido Clorhídrico.

E N S A Y O No. 7

Solución Madre de Clorhidrato de Adrenalina30 cc
Trazas de Hierro

PREPARACION

La solución de Clorhidrato de Adrenalina se contamina con Trazas de Hierro y después de un tiempo la solución se filtra de modo de obtener una mezcla transparente. Esta solución se envasa en ampollas ámbar de 2 cc previamente lavadas y luego se cierran esterilizándose en autoclave a 110°C durante 20 minutos.

E N S A Y O No. 8

Solución Madre de Clorhidrato de Adrenalina40 cc
Bisulfito de Sodio (Antioxidante) 0.5%200 mgs.
Sal Sódica de EDTA 0.005%2 mgs.
Trazas de Hierro

PREPARACION

A 40 mls. de solución madre de Clorhidrato de Adrenalina se añaden 200 mgs. de Bisulfito de Sodio y 2 mgs. de Sal Sódica de EDTA, se agita la solución y se contamina con trazas de hierro, luego se filtra y se procede a envasarla en ampollas de 2 cc previamente lavadas. Las ampollas se cierran y se esterilizan en autoclave a 110⁰C durante 20 minutos.

E N S A Y O No. 9

Solución de Clorhidrato de Adrenalina30 cc
Bisulfito de Sodio0.15 gms.
Trazas de Hierro

PREPARACION

A 30 mls. de solución madre de Clorhidrato de Adrenalina se añaden 0.15 gms. de Bisulfito de Sodio, agitando continuamente la solución la cual se contamina con trazas de hierro. Se filtra la solución y se envasa en ampollas de 2 cc previamente lavadas; éstas ampollas se cierran y se esterilizan en autoclave a 110⁰C durante 20 minutos.

ENSAYOS EN SOLUCION DE EFEDRINA

La solución parenteral de Efedrina ha sido preparada según las especificaciones de la farmacopea de los EE.UU.

Fórmula = Sulfato de Efedrina

Concentración = 62.5 mgs. por ampolla de 5 cc

Cantidad de Solución = 250 cc

Envase = Ampollas ámbar de 5 cc

SOLUCION MADRE DE SULFATO DE EFEDRINA

Sulfato de Efedrina3.15 gms.

Bencil Alcohol 0.5%1.25 gms.

Agua Destilada c.s.p. 250 cc

PREPARACION

Se pesan 3.15 gms. de Sulfato de Efedrina, se disuelven en 200 cc de agua destilada, se agita la solución y se añaden 1.25 gms. de Bencil Alcohol. El volumen de la solución es completado hasta obtener 250 cc de solución.

E N S A Y O No. 10

Solución de Sulfato de Efedrina 75 cc
Bisulfito de Sodio 0.5%0.375 gms.
Sal Sódica de EDTA 0.005%3.75 mgs.
Trazas de Hierro

PREPARACION

A 75 cc de solución de Sulfato de Efedrina se añaden 0.375 gms. de Bisulfito de Sodio y 3.75 mgs. de Sal Sódica de EDTA, se agita la solución y se contamina con trazas de hierro. Se filtra la solución, se envasa en ampollas de 5 cc previamente lavadas y se cierran esterilizándose en autoclave a 110°C durante 20 minutos.

E N S A Y O No. 11

Solución Madre de Sulfato de Efedrina75 cc
Bisulfito de Sodio 0.5%0.375 mgs.
Trazas de Hierro

PREPARACION

A 75 cc de solución madre de Sulfato de Efedrina se añaden 0.375 gms.

de Bisulfito de Sodio, se agita continuamente la solución y luego se contamina con Trazas de Hierro. Se filtra la solución y se envasa en ampollas de 5 cc previamente lavadas. Se cierran las ampollas y se esterilizan en auto-clave a 110^oC durante 20 minutos.

E N S A Y O No. 12

Solución Madre de Sulfato de Efedrina75 cc
Trazas de Hierro

PREPARACION

Los 75 cc de solución madre de Sulfato de Efedrina se contaminan con trazas de hierro y se procede luego a envasar la solución en ampollas de 5 cc previamente lavadas; las ampollas se cierran y se esterilizan en auto-clave a 110^oC durante 20 minutos.

IX

R E S U L T A D O S

Las soluciones parenterales fueron dejadas en observación y los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Después de 8 días de preparadas las soluciones, de 5 viales que contenían Vitamina C y Bisulfito de Sodio, 4 de ellas presentaban una coloración verdosa con formación de un grueso precipitado negro de ácido dihidroascórbico. De 5 viales que contenían Vitamina C, Bisulfito de Sodio y Sal Sódica de EDTA, después de 40 días de preparadas las soluciones ninguna de ellas presentaba coloración anormal o formación de algún precipitado, la solución poseía el color amarillo débil característico de la solución de Vitamina C.

Los resultados obtenidos de la solución de Clorhidrato de Adrenalina fueron los siguientes: De 17 ampollas de 2 cc que contenían clorhidrato de Adrenalina y Trazas de Hierro, 14 de ellas presentaron una coloración parda con formación de un fino precipitado café, producto de la desactivación de la Adrenalina; después de 8 días de preparadas, 20 ampollas conteniendo Clorhidrato de Adrenalina, Bisulfito de Sodio, Trazas de Hierro y Sal Sódica de EDTA, después de 35 días de preparadas, ninguna de ellas presentaba coloración anormal o formación de algún precipitado.

De 15 ampollas preparadas conteniendo Clorhidrato de Adrenalina, Bisulfito de Sodio, y Trazas de Hierro, después de 10 días de preparadas, 8 de ellas presentaban un fino precipitado en suspensión y la coloración de la solución era ligeramente coloreada.

Las muestras de soluciones parenterales de Clorhidrato de Tiamina, dejadas en observación, de 15 ampollas preparadas conteniendo Tiamina y Trazas de Hierro, 10 de ellas presentaban una coloración ligeramente amarillenta, las demás permanecían inalterables. Las ampollas conteniendo Tiamina, Trazas de Hierro, y Sal Sódica de EDTA, de 15 ampollas preparadas, ninguna presentaba coloración anormal o formación de algún precipitado. Las ampollas conteniendo Tiamina y EDTA tampoco presentaban alteración ninguna.

Las ampollas que contenían Sulfato de Efedrina y Trazas de Hierro, de 15 ampollas preparadas, 10 de ellas presentaron una ligera coloración parda, las demás permanecían inalterables. Las muestras que contenían Efedrina, Bisulfito de Sodio y Sal de EDTA, de 15 ampollas preparadas, ninguna presentaba coloración anormal o formación de algún precipitado, después de 30 días de preparadas. De las ampollas conteniendo Efedrina, Sulfito de Sodio y Trazas de Hierro, de 15 ampollas preparadas, únicamente 3 presentaban coloración ligeramente parda, las demás permanecían inalterables.

C O N C L U S I O N E S

Los resultados obtenidos en los ensayos demuestran la eficacia de la sal sódica de EDTA como agente estabilizador. Su eficacia como agente secuestrante o de secuestración superior al de cualquier otro complejante lo coloca en orden de prioridad e importancia en la preparación de formas farmacéuticas líquidas.

Los resultados demuestran también el efecto favorable sinérgico de la acción de antioxidante y agentes quelatizantes, cuando éstos son usados en cantidades y medios adecuados para impedir o retardar las degradaciones oscilantes o aquellas que involucran la presencia de sustancias no deseables.

El hecho real de que todas aquellas muestras tratadas con sal sódica de EDTA no hayan presentado reacciones degradativas en comparación con las muestras que no contenían sal de EDTA, demuestra la acción eficiente de esta sal como agente formador de compuestos coordinados, y una mayor eficiencia puede ser obtenida si se combinan mezclas de antioxidantes y quelatizantes en la estabilización de formas farmacéuticas líquidas.

Otra de las ventajas que ofrece el agente estabilizador EDTA es su gran eficiencia con cantidades sumamente bajas de la sal, lo cual

favorece su uso ya que el aspecto tóxico que pueda provocar en el organismo queda reducido al mínimo.

En general se puede concluir con una recomendación de resultados positivos, el uso de la sal sódica del ácido Etilen Diamino Tetracético como uno (si no el mejor) de los agentes estabilizadores más seguros que se conocen en la aplicación de formas farmacéuticas líquidas.

B I B L I O G R A F I A

I - Chaberck Stanley

"Organic Sequestering Agentes"

Cap. 7

New York. John Wiley & Sons, Inc.

London Chapman & Hall Limited

II- Kirk and Othmer

Enciclopedia de Tecnología Química

Tomo 14

1a. Edición en español. Unión Tipográfica, Editorial Hispano
Americano, México.

III-Lachman By Leon. P H D.

Antioxidants and Chelating Agents as Stabilizers in liquid
dosage forms.

Drug & Cosmetic Industry.

Volúmen 102 No. I Enero de 1968

Volúmen 102 No.II Febrero de 1968

IV- Masterton y Slowinski

Química General Superior

Cap. 19 Edición en Español

V - Martell Arthur

"Quelatos"

Cap. 9 Prentice - Hall, Inc.

Englewood Cliffs N. J.

VI- Martin and Cook

Farmacia Práctica, 2a. Edición en Español, Cap.

Editorial Unión Tipográfica Hispano Americana, México 1965

VII- Parson y Slabaugh

"Química General Superior"

Cap. 21

Editorial Limusa - Wiley S.A., México.