

077992

Ej: 1

T  
15.42  
2438e  
1969  
FCC.QQ  
UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

ESTUDIO SOBRE LA  
INSTALACION, FUNCIONAMIENTO  
Y CONTROL DE UNA PLANTA  
DE SOLUCIONES DE INFUSION O  
SUEROS PARENTERALES

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR

*Rosa Margarita Pérez de Barra*

PREVIA OPCION DEL TITULO DE  
DOCTORA EN QUIMICA Y FARMACIA



U N I V E R S I D A D   D E   E L   S A L V A D O R

R E C T O R :

*Dr. FABIO CASTILLO FIGUEROA*

S E C R E T A R I O G E N E R A L :

*Dr. MARIO FLORES MACALL*

F A C U L T A D   D E   C I E N C I A S   Q U I M I C A S

D E C A N O :

*Dr. VICTOR ALEJANDRO BERDUGO*

S E C R E T A R I O :

*Dra. LETICIA CALLES DE ROMERO H.,*

-----  
-----

J U R A D O S:

*PRIMER EXAMEN GENERAL PRIVADO DE DOCTORAMIENTO*

*Presidente : Dr. Raúl Montoya*

*Vocal: Dr. Rafael Arauz Rodríguez*

*Secretario : Dr. Víctor Ortíz*

*SEGUNDO EXAMEN GENERAL PRIVADO DE DOCTORAMIENTO*

*Presidente : Dr. Elías Alvarado Cornejo*

*Vocal: Dr. Félix León Suncín*

*Secretario : Dr. Julio César Morán Ramírez*

T E S I S

*Presidente : Dr. Víctor Ortíz*

*Vocal: Dr. Luis Andrés Carías*

*Secretario : Dra. Stella Monterrosa de Marín*

oooooooo

DEDICATORIA :

A LA VIRGEN DE GUADALUPE:

*con amor y devoción*

A LA MEMORIA DE MI PADRE: *Alberto Pérez*

A MI MADRE:

*María v. de Pérez*

*con cariño y reconocimiento a sus  
múltiples esfuerzos.*

A MI ESPOSO:

*Carlos*

A MIS HERMANOS:

*Alberto*

*Fernando Antonio*

*Leonor*

*Ester Lilian*

*Julia Isabel y*

*Ana Gloria.*

A MIS PROFESORES, COMPAÑEROS Y AMIGOS.

A G R A D E C I M I E N T O

.  
:  
: Al Dr. VICTOR ORTIZ, por la orientación,  
:  
: colaboración y estímulo que proporcionó  
:  
: tanto para el planeamiento como para el  
:  
: desarrollo de esta Tesis.  
.

.  
: Al personal de Laboratorios de  
:  
: INDUSTRIAS QUIMICAS, S. A.  
.

PLAN DE TRABAJO

- I- INTRODUCCION
- II- CONSIDERACIONES GENERALES
- III- LOCAL
- IV- EQUIPO
- V- SOLUCIONES PARENTERALES
- VI- VEHICULO PARA INYECCIONES
- VII- FABRICACION DE LOS PRODUCTOS PARENTERALES
- VIII- SUEROS ARTIFICIALES
- IX- MATERIAS PRIMAS
- X- CONTROL DE LAS PREPARACIONES INYECTABLES
- XI- RESUMEN
- XII- BIBLIOGRAFIA

## I

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

*La Tecnología Farmacéutica, como de todos es sabido, es un campo muy extenso y cada una de sus ramas son dignas de estudio para la elaboración de una Tesis. De todas estas ramas la que más atrajo mi atención por su importancia en nuestro medio es la Elaboración de los Sueros Parenterales o Soluciones de Infusión, que no son más que una clase de líquidos farmacéuticos estériles o suspensiones destinadas a la inyección por vía intravenosa. La mayoría de estos preparados se nombran inyecciones; pero, unos cuantos reciben oficialmente el nombre de Soluciones, como por ejemplo: la Solución Isotónica de Cloruro de Sodio.*

*La habilidad técnica y la garantía profesional para poner a la disposición del médico las distintas soluciones utilizadas en la lucha contra la enfermedad, es de vital importancia. Cada farmacéutico sabe que su misión es preparar los medicamentos que los médicos prescriben con calidad intachable; y, en este pequeño trabajo -- doy a conocer la forma en que labora una de estas plantas en nuestro país: el local, el equipo, el personal, el control de los productos terminados, la calidad de las materias primas, la técnica usada, etc. que son indispensables para asegurar la vida de los pacientes que necesitan de estos medicamentos.*

## II

CONSIDERACIONES GENERALES

El método hipodérmico introducido en la práctica por el médico inglés -- Alejandro Wood, en 1853, tuvo gran aplicación después de los geniales trabajos llevados a cabo por Pasteur, sobre la vida bacteriana, trabajos que mediante esterilización permitieron preparar soluciones inalterables e inocuas para el organismo, desde el punto de vista bacteriológico.

Contribuyó mucho la introducción de la ampolla por Limousin, 1886. Actualmente, gracias a la perfección alcanzada por la técnica de preparación de las soluciones inyectables, la vía hipodérmica se impone toda vez que se requiera una acción rápida, completa y segura del medicamento. Como sabemos, la acción del medicamento no solamente es rápida, ya sea que se introduzca en el tejido subcutáneo o en los músculos, o con mayor razón, en las venas, sino que resulta completa, especialmente cuando se usa la vía intravenosa; y además, segura porque no experimenta reacciones secundarias y en consecuencia no se altera o transforma por las secreciones o el contenido gastrointestinal. Si puede inutilizarse parcial o totalmente como sucede con la vía bucal, sea porque es retenida por el hígado o porque a veces es expulsado con el vómito. Por lo tanto, es posible prever de manera precisa los resultados que puedan obtenerse y dosificar exactamente el medicamento, lo que permite recurrir a las dosis útiles más bajas; y, por consiguiente, reducir al mínimo el peligro de acciones secundarias debidas a la eventual toxicidad del medicamento administrado.

Para que una solución pueda ser inyectada con buenos resultados y al mismo tiempo sin riesgo ni inconvenientes debe responder a ciertas exigencias:

L O C A L

El local en que se llevarán a cabo las operaciones para la elaboración de las Soluciones de Infusión o Sueros Parenterales contará con los siguientes departamentos:

- 1- Departamento que se destinará para el pozo, tanques de almacenamiento y repartición de agua potable.
- 2- Departamento para Calderas, Descalcificadores y tanque de almacenamiento para el agua descalcificada.
- 3- Departamento para Destiladores, tanque de almacenamiento y repartición de Agua Destilada.
- 4- Departamento para las mezclas, salas completamente estériles y cerradas.
- 5- Departamento para el llenado de las ampollas o infusores, ambiente completamente estéril.
- 6- Departamento de Esterilización y Enfriamiento
- 7- Departamento de Sellado y Control del mismo
- 8- Departamento para el Control Físico
- 9- Departamento para Control Químico y Bacteriológico
- 10- Departamento Prueba para Pirógenos
- 11- Departamento de Rotulado y empaque
- 12- Departamento de Almacenamiento y Oficinas.

El local contará con algunos compartimientos especiales que cumplan con los requisitos de las Salas de Operaciones, como los que a continuación cito:

tarán sujetas a las paredes, con soportes o ménsulas, con el fin de que se pueda limpiar fácilmente el piso.

El acondicionamiento de aire será de tal manera que los filtros de aire se puedan quitar fácilmente para limpiarlos o cambiarlos y que garanticen por lo menos, el 99% de aire sin gérmenes.

Constantemente se mantendrá en el compartimiento presión positiva de aire, a efecto de que cuando se abran las puertas no penetren corrientes de aire sin filtrar. Habrá un orificio de salida, generalmente en el marco de la puerta, por donde salga constantemente el aire del compartimiento.

Los muebles serán de metal para que se puedan lavar con soluciones desinfectantes. Los compartimientos pequeños y las mesas de trabajo se pueden proveer de lámparas esterilizadoras modernas, como la Sterilamp, fabricada por la Westinghouse, que esteriliza el aire y los envases abiertos situados a distancia razonable de ellas con lo cual, en parte, se evita la contaminación accidental de los productos que están siendo acondicionados.

E Q U I P O

El equipo que se necesita para la elaboración de las Soluciones de Infusión o Sueros Parenterales debe de llenar ciertos requisitos mínimos de seguridad para responder de la calidad del Agua Destilada obtenida, ya que ésta será sometida a las distintas determinaciones de control que exige la Farmacopea de los Estados Unidos, y, una vez llenes estos requisitos se harán las distintas mezclas de las diversas soluciones, por lo tanto, se debe de contar con un equipo como el que cito a continuación brevemente.

FUENTE DE AGUA:

Como sabemos, en toda industria juega papel importante "el agua", que se debe de tener en cierta cantidad según la necesidad del trabajo; y la mejor forma de resolver este problema es teniendo en cada planta o en cada fábrica, un pozo con su respectivo equipo.

El pozo que describiré es el que se encuentra en una de estas plantas: Cuenta con una bomba que succiona por medio de un tubo el agua y que tiene una profundidad de 80 metros (tal profundidad nos da un agua bastante aceptable debido a la filtración que sufre el agua). El agua es lanzada al tanque de almacenamiento, que es de acero y tiene 63 millones de capacidad. El rendimiento de la bomba es de 15.000 galones por hora. Luego el agua pasa por medio de bombas centrífugas a un tanque neumático que tiene un compresor de aire para mantener una presión más o menos de 3 atmf., de éste es distribuida a los distintos departamentos de la planta.

DESCALCIFICADORES:

incolora e insípida. Este grado de pureza es indispensable en algunos procesos.

En el comercio tenemos productos como aluminosilicatos de sodio,  $\text{Na}_2\text{O} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{SiO}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , denominados ZEOLITAS, que se venden bajo el nombre de Permutita y dan buenos resultados como desendurecedores del agua los iones de sodio unidos débilmente se intercambian fácilmente con --- otros cationes como el Ca y el Mg del agua.

La reacción es reversible: cuando se llega al equilibrio y no ocurre casi cambio, se regenera la Zeolita, por tratamiento con soluciones de cloruro de sodio. Esta reacción de intercambio se llama OPERACION EN CICLO SODICO.

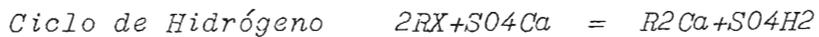
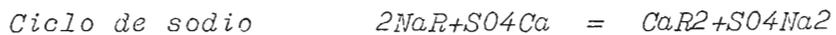
El hexametofosfato de sodio, conocido también como Calgón,  $\text{Na}_2$  -- ( $\text{Na}_4\text{P}_6\text{O}_{18}$ ) actúa como desendureciente por formar sales complejas solubles con el magnesio y el calcio. En realidad, el calcio (o el magnesio) se vuelve no iónico, en forma de quelato y en esta forma no experimenta las reacciones iónicas ordinarias, como por ejemplo: la precipitación con los jabones solubles.

Intimamente relacionadas con las anteriores sustancias están las -- Zeolitas Carbonáceas, las cuales se forman por sulfonación y oxidación de compuestos orgánicos complejos. Los iones H de los grupos sulfónicos se intercambian con los cationes de la solución, resultado una reducción de los sólidos totales y la eliminación de la dureza. La regeneración -- del desendureciente se verifica por lavado con ácido sulfúrico o clorhídrico diluídos. A esta reacción de intercambio que comprende iones de hidrógeno se da el nombre de Operación en ciclo de Hidrógeno.

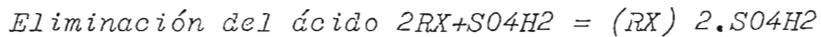
Existen ciertas resinas sintéticas que poseen la propiedad de inter

formando ácidos y eliminando los cationes de la solución. Si el agua - ácida que resulta de este ciclo se pasa entonces a través de una columna de cambiador de aniones (resinas de aminoformaldehído polimerizadas), se obtiene agua desionizada comparable en pureza con el Agua Destilada. En el ciclo de Hidrógeno, el Hidrógeno ácido funciona como ión de intercambio y en el ciclo de eliminación de ácido, el grupo amino elimina el ácido por combinación como sal amónica.

#### RESINAS DE INTERCAMBIO DE CATIONES



#### RESINAS DE INTERCAMBIO DE ANIONES



NaR igual sal sódica de la resina de intercambio catiónico

HR igual derivado hidrógeno del cambiador del catión

RX igual resina de intercambio aniónico con el sustituyente X que se combina con el ácido.

Las resinas de intercambio iónico poseen excelente estabilidad frente a los ácidos, el calor y la abrasión mecánica; poseen alta capacidad que se traduce en una mayor duración de los períodos antes de que sea necesario regenerarlas, permiten mayor velocidad de flujo, debido a su alta velocidad de intercambio; producen un grado constantemente alto de purificación antes de que se agoten y pueden ser fabricadas para determinadas necesidades por variación de su composición. Sin embargo, no eliminan la sílice coloidal o soluble. La sílice puede ser eliminada por tratamiento con fluoruro de sodio antes de efectuar el intercambio de hidrógeno.

se lleva a cabo el intercambio iónico o sea donde el agua es ablandada.

La tercera parte es un cilindro en donde se pone el cloruro de sodio, que sirve para regenerar el sistema. También posee un recipiente que contiene Trifosfato de Sodio, por donde pasa el agua antes de dirigirse a la caldera.

*Ensayo:* Después que ha pasado cierta cantidad de agua se hace el ensayo para averiguar si el agua de los Descalcificadores es blanda. Se toman 30 cc. en un frasco o en un tubo de ensayo y se le agregan 6 gotas de tintura de jabón, se agita. Si hace espuma de un cm. de altura, se considera que el agua es blanda. Cuando ocurre lo contrario nos indica que las columnas deben ser regeneradas.

*NOTA:* En el tubo se oye el crujido característico de esta reacción.

#### REGENERACION DE LOS DESCALCIFICADORES

Para la regeneración se ocupan aproximadamente 46.5 libras de ClNa, (comercial). Primeramente, se lavan las columnas con suficiente agua en contracorriente durante 5 minutos, cada columna. Se pone la sal en su respectivo depósito y se hace la solución con 60 litros de agua, ésta pasa por las columnas hasta que por la válvula sale con sabor salino. Se cierra y se deja en reposo por 30 minutos, luego se pasa suficiente agua durante 35 minutos hasta que dé el ensayo. Esta se almacena en un tanque de acero de donde pasa a la caldera.

#### C A L D E R A

La encontramos en el departamento de controles eléctricos de la planta. La caldera está controlada por un tablero que posee cuatro palanas: la primera o sea la palanca general que controla todo el sistema, tiene corriente trifásica (30 amperios). La segunda palanca que sirve para accionar el calentador de petróleo. Tercera, que inyecta el petróleo

le magneto para llevarlos al quemador donde se lleva a cabo la combustión. Posee en la parte inferior un ventilador, que mantiene la llama encendida y un conducto que lleva propano al electrodo que en contacto con la electricidad lo hace encender y está controlado por una celda fotostática. Se abren las válvulas del petróleo, se enciende éste y se apaga a la vez la del gas propano.

### D E S T I L A C I O N

El término Destilación se aplica a dos clases de operaciones.

Primero: cuando se vaporiza un solo componente de una solución y luego se condensa, como ocurre en la preparación del Agua Destilada.

Segundo: cuando la evaporación da una mezcla de componentes en el vapor del cual se separan una o más sustancias en la forma más pura posible.

Se cumplen dos métodos principales de destilación: mediante el primero se separa y condensa el vapor producido por la ebullición de una mezcla líquida, de tal manera que nada de la producción vuelva al aparato destilador. En el segundo método, una parte de la porción condensada vuelve al aparato y se pone en íntimo contacto por contracorriente con el vapor que fluye en dirección al condensador. El primer método se emplea para operaciones de Destilación Simple, al vacío y en corriente de vapor de agua; el segundo en la Destilación Fraccionada.

Para hacer la destilación simple se pueden usar aparatos de muy diversas clases, cuyas partes principales son: una caldera o cámara de ebullición llamada destilador y un condensador mediante el cual el calor absorbido en la vaporización es transferido al agua, al aire o algún otro medio cuya temperatura sea lo bastante baja para ocasionar la condensación del vapor.

En pocas palabras describiré un Destilador de Acero Inoxidable;

Nos encontramos con una columna Destiladora, formada en su interior

onde se dirige al tanque de almacenamiento de donde es enviada al tanque -  
 e presión que tiene un volumen de 1000 litros. Este reparte el agua a los  
 distintos departamentos en que será usada.

### DEPARTAMENTO PARA MEZCLAS

Purificación y Acondicionamiento de aire en el Departamento en que -  
 e preparan las mezclas.

La Westinghouse Electric Corporation elaboró el siguiente método para  
 arificar el aire en los laboratorios que requieren abastecimiento de aire -  
 condicionado y esterilizado. Primero se filtra el aire, luego se pasa por -  
 n aparato de ionización, después de lo cual se corrige la humedad; y, por -  
 ltimo, se esteriliza el aire con rayos ultravioleta.

Los rayos ultravioleta, tales como los Sterilamp, la longitud de onda  
 más eficaz es de 2537 unidades de Angström. Algunos aparatos de esta clase -  
 producen ozono cuando nuevos; pero con el uso, el ozono tiende a disociarse  
 n lugar de formarse. Hay Sterilamp de alta intensidad constante que no pro-  
 uocen ozono perceptible, ni cuando son nuevos.

El aire tratado según queda dicho, es adecuado para su introducción  
 n laboratorios modernos donde se preparan Soluciones Parentéricas.

El departamento de mezclas debe ser una sala completamente iluminada  
 cerrada, comunicada con el exterior por un juego de exclusas que tienen --  
 también lámparas de luz ultravioleta que constantemente purifican el aire y  
 na entrada especial de aire filtrado.

En este departamento se tiene el equipo indispensable para la elabora-  
 ción de los productos parenterales que a continuación enumero:

1- Una balanza sensible, eléctrica, que pesa de un gramo a dos kilos.

El plato sobre el cual se ponen las sustancias a pesar se de sea

- 4- Un Potenciómetro portátil para el control del pH
- 5- Una estufa con capacidad suficiente para la esterilización de los diferentes materiales a usar.
- 6- Tanque o recipiente para las mezclas de Acero Inoxidable, con capacidad suficiente según la producción. Cuenta con un agitador eléctrico y un medidor especial. En la parte inferior se conecta con un tubo de silicón, por donde pasa el agua a una pequeña bomba que la inyecta a la prensa.
- 7- Prensa: está formada por placas de asbesto E.K.S. de Seitz. Tiene una placa de empaque que sirve para apretar las otras; según la cantidad que se desea, así es el número de placas usado. Posee también un cartucho de cerámica donde se quedan las peluzas que pueden desprenderse de las placas. La presión a que se filtra es de una atmósfera y tiene un rendimiento de 2500 litros en 16 horas. Después de esta cantidad de agua filtrada se cambian los filtros. El agua ya estéril pasa a la línea o tubo de silicón que la lleva al frasco llenador.
- 8- Lámparas de luz ultravioleta que permanecen constantemente encendidas para purificar el aire.

#### DEPARTAMENTO PARA EL LLENADO

El departamento de llenado es una sala bien iluminada que tiene también lámparas de luz ultravioleta, entradas de aire filtrado por ventiladores especiales, una mesa de trabajo en la que encontramos un frasco llenador que es todo de vidrio, sellado en la parte superior por un filtro también de vidrio que se conecta con el tubo de silicón que viene del departamento de mezclas. La parte inferior tiene un orificio por donde sale la mezcla o solución preparada que se continúa por un tubo de silicón también, que está unido a unos tubos repartidores, éstos poseen varias salidas que se prolongan primero por conductos de silicón para terminar unidos a unos de acero inoxidable que

aire que se conectan con el frasco llenador, con el objeto de mantener la presión deseada. Canastas de acero, que es donde se colocan los infusores y estos en carretillas son llevados al autoclave.

### A U T O C L A V E

El autoclave que describo a continuación es de marca Kuster, Modelo - . 65.

Consta de una camisa y una cámara de acero, ambas están controladas su presión y temperatura por un manómetro y un termómetro, respectivamente. En la parte externa encontramos en la zona superior los manómetros de la camisa y de la cámara que controlan la presión que es de 0.5 Kg. por cm. cuadrado durante el proceso. También está a la par el termómetro que nos indica temperatura interna de la cámara. En la zona superior derecha vemos un tablero que nos indica las operaciones que se han llevado a cabo. En la zona inferior derecha encontramos una manivela que regula las operaciones y en el lado de la puerta otra manivela que sirve para abrir y cerrar el autoclave a la vez controla la presión. En el lado derecho tenemos un termo-reloj, que en discos de papel nos muestra la regularidad de la temperatura y el tiempo que ha durado la operación.

PARA CARGAR EL AUTOCLAVE SE LLEVAN A CABO LAS SIGUIENTES OPERACIONES:

#### 1- Operación:

Se conecta el primer botón o piloto del tablero que en su parte inferior dice "Listo para Operación". La presión es cero y la temperatura oscila entre 30 y 60 grados C. . La puerta del autoclave se abre y se cierra fácilmente. En esta operación se carga.

#### 2- Operación:

El termómetro marca entre 60 y 100°C., se descarga el aire por medio de una manivela que regula y que marca los ciclos de las operaciones, se deja durante 8 minutos, el aire escapa por cañerías que están en la parte in-

poco las válvulas de control de presión para sacar el vapor del interior y reducir gradualmente la presión, operación que dura 30 minutos.

Cuando la esterilización es en sólidos, la liberación de la presión es automática debido a la ausencia de aire. Luego el autoclave es abierta y descargada. Las canastas se dejan enfriar a la temperatura ambiente, durante 25 minutos y se colocan en la pila de enfriamiento.

#### PILA DE ENFRIAMIENTO

Tiene capacidad para enfriar doce canastas y es de lámina de hierro; en el interior y en la parte inferior tiene 4 tubos surtidores por donde sale el agua que viene directamente del pozo y que corre hacia la parte superior donde se encuentran las salidas, por donde sale constantemente el agua para mantenerla fría. Posee a una altura adecuada, cuatro puentes donde se colocan las canastas. Una vez enfriadas las canastas se llevan al sellado.

#### S E L L A D O R E S

B. Braun. Melsungen. Consta de 1) Un motor que sirve para mover la centrífuga por medio de un disco que se encuentra en la parte superior.

2) Posee un cilindro que en el interior tiene una resistencia que calienta el aire que sale por unos conductos que terminan en forma de círculo cortado. En dicha cortadura se coloca el cuello de la ampolla infusor que se va a sellar; la ampolla es llevada por la centrífuga o por la ampolla que es un tubo largo de aluminio, el tubo tiene tres medidas para los distintos tamaños de infusores. En la parte superior tiene unas tenacillas que aseguran los infusores. La altura de la ampolla coincide con la salida del aire caliente 200°C., que es donde se lleva a cabo el sellado.

3) Para terminar el sellado, después que ha sido decretado el mate-

APARATO USADO EN EL EXAMEN FISICO

Cada uno de los infusores sufrirá un examen minucioso, éste se lleva a cabo en *Proyectores* marca *Paul Raebiger*, que llena los requisitos exigidos.

Estos proyectores están formados por una fuente de luz o foco que está dentro de una caja metálica. La luz es proyectada sobre un lente de vidrio blanco, pasando a un segundo lente de vidrio corriente que se encuentra a una distancia fija de una pulgada aproximadamente. Luego se proyecta sobre un tercer lente movable compuesto, que polariza la luz y luego un lente de aumento que facilita así el examen, aumentando la visibilidad de las artículas de distintos colores que pudieran existir en los infusores. El in ser a examinar se coloca entre el lente fijo y el movable.

Una vez terminado el examen, las soluciones de infusión son llevadas al departamento encargado de la rotulación.

MANTENIMIENTO DEL EQUIPO EN CONDICIONES ESTERILES Y LIBRE DE PIROGENOSE S T E R I L I Z A C I O N

El término esterilización, según el sentido que se le da en Medicina y Farmacia, designa el procedimiento encaminado a la destrucción o la exclusión de todos los microbios vivos y sus esporas. Cuando un objeto no contiene microbios vivos se dice que está estéril; pero la esterilidad sólo se puede mantener mientras se mantengan las necesarias precauciones para evitar el contacto con el aire atmosférico u otros medios que puedan transportar microorganismos y depositarlos sobre el referido objeto.

Si bien es relativamente fácil destruir las bacterias en su forma vegetativa, las esporas, formas de vida latente destinadas a la reproducción tienen notable resistencia. Por suerte, las más de las bacterias patógenas no forman esporas, pero los bacilos del carbunco y del tétanos y algunos otros producen

milares son unos cuantos ejemplos de operaciones en que se aplican los -- incipios y la técnica de la esterilización, no sólo a los preparados mis- sino también a los utensilios de vidrio y demás instrumentos y enseres.

Y para esto tenemos que recordar:

1- Casi en todas partes se hallan bacterias y otras clases de microbios.

2- La mayor parte de los micro-organismos se multiplican rápidamente a -- temperaturas que varían entre 20 a 40°C., siempre que haya cierto grado de hu- dad y las necesarias sustancias de que se nutren los microbios. Unos necesi- n oxígeno libre como elemento vital y se desarrollan en presencia del aire otros sólo pueden vivir en un medio privado de aire. Los primeros se llaman robios y los segundos Anaerobios.

Las temperaturas menores de 8 grados C., sólo retardan la reproducción -- los microbios.

4- Todo agente que mata las esporas bacterianas destruye también cual--- tier forma de vida, ya se trate de bacterias, mohos, levaduras, diatomáceas protozoos.

5- Los preparados, instrumentos y aparatos estériles sólo conservan su terilidad mientras están protegidos de la contaminación. Por tanto, no de- n quitarse las envolturas y tapones, romperse los sellos ni abrirse los en- ses, hasta el momento en que se haya de utilizar su contenido.

#### PIEZA DE APARATOS, UTENSILIOS Y ENVASES PARA LA PREPARACION DE PRODUCTOS

##### ESTERILES

Todo aparato y demás utensilios que se utilizan en la preparación de so- ciones que han de ser administradas por la vía parentérica deben estar es- upulosamente limpios y se debe de disponer de un completo instrumental des- nado exclusivamente a estas operaciones a efecto de reducir las posibili-

se" e indica que el artículo enjuagado no tiene grasa ni suciedad, también pueden lavar los aparatos de vidrio con la mezcla sulfo crómica.

En años recientes se han perfeccionado los jabones y algunos de ellos son eficaces; pero los numerosos agentes-detersivos y humectantes, como el Sulfito-Sulfato de sodio y el hexametofosfato de sodio tienen tales ventajas, particularmente en lo tocante a evitar la formación de películas insolubles, frecuentes cuando se emplean jabones ordinarios, que hoy está muy generalizado su uso, especialmente para el lavado de ampollas. Después del lavado se debe hacer con mucho cuidado el enjuague y siempre que sea posible, se pondrán los utensilios boca abajo para que escurran, y así evitar la ulterior contaminación con filamentos, fibras y partículas de polvo. Después de escurridos es necesario proteger bien de la contaminación, los artículos lavados antes de volverlos a poner boca arriba.

El equipo que se usará para la elaboración de los sueros debe mantenerse en condiciones estériles y libre de pirógenos y para ellos es necesario:

1) Mantener la línea completamente al abrigo del polvo y de cualquier contaminación posterior. Limpiando constantemente el departamento y lavando la línea con suficiente agua USP., después de haber pasado agua acidulada, tapar las válvulas y todas las conexiones con papel apropiado (aluminio).

2) El recipiente para hacer las mezclas debe estar en las mismas condiciones de esterilidad. La prensa y demás objetos de menor tamaño se pueden mantener guardados en el autoclave, mientras no se ocupan y así se tiene seguridad de su esterilidad.

3) Antes de empezar la elaboración de los productos es necesario asegurarse de la esterilidad de la línea, haciendo la prueba para pirógenos o bien la bacteriológica.

milares. La duración y la temperatura que se recomienda para efectuar la esterilización se refiere a cantidades razonables de sustancias, a instrumentos previamente bien lavados, como dije anteriormente y a los artículos que, probablemente, no están muy contaminados de esporas.

El método de esterilización en autoclave consiste en aplicar vapor de agua bajo presión, por períodos variables, según la naturaleza de los artículos que se desean esterilizar. Con este procedimiento, la combinación de humedad y calor destruye en breve tiempo tanto las esporas como las formas vegetativas de las bacterias.

La presión que se usa es de 15 lbs. por pulgada cuadrada, que da una temperatura de 121.5 grados C., por 29 minutos y a 20 libras por 15 minutos, lo que corresponde a 126.5 grados C. También se emplea la presión de 10 libras ó 115°C/30 minutos para la esterilización de artículos que no toleran mayores temperaturas.

Este método es el preferible y debe aplicarse siempre que el vapor de agua caliente no perjudique a los artículos que se trata de esterilizar.

Para hacer las esterilizaciones en autoclave se requieren conocimiento y destreza. Es necesario extraer todo el aire de la cámara esterilizadora, pues si se calienta una mezcla de vapor de agua y aire se eleva considerablemente la presión, sin que se alcance la temperatura correspondiente; esto es a igualdad de presión, la temperatura es menor que cuando se calienta vapor sin aire. En el material contenido en el autoclave el aire impide la difusión del vapor, el cual quizá no llegue hasta los artículos que se desean esterilizar. Siempre que sea posible, se extraerá el aire por medio del vacío. Toda autoclave debe tener su termómetro, preferentemente en la línea de purga, pues la temperatura que se alcanza en el interior del --

resulta en merma de éstos, contaminación de los líquidos y del aparato y la expulsión violenta de tapones.

V

### SOLUCIONES PARENTERALES

Las soluciones parentéricas son una clase de líquidos farmacéuticos - estériles o suspensiones destinadas a la inyección por vía hipodérmica, intramuscular, intracutánea, intraespinal, intracisternal, intracardiaca o intravenosa. Deben ser envasadas en recipientes en que se conserve su esterilidad, hasta que sean usadas y que permita su inspección visual.

La mayoría de estos preparados se nombran inyecciones; pero unos cuantos líquidos inyectables reciben oficialmente el nombre de Soluciones, como por ejemplo, la Solución Isotónica de Cloruro de Sodio.

Precauciones y Vigilancia requeridas:

Las soluciones son preparados farmacéuticos que requieren vigilancia - estricta y gran atención a todos los detalles. Desde la primera hasta la última de las operaciones debe tenerse constantemente presente que, cualquier falta cometida en la técnica puede acarrear consecuencias desastrosas al paciente, ora en forma de dolor, de reacción térmica, de infección, colapso y aún de muerte. Por consiguiente, las soluciones parentéricas sólo han de ser preparadas por farmacéuticos capacitados por sus conocimientos y experiencia que dispongan de todo el equipo y demás enseres necesarios para producir inyecciones estériles y sin pirógenos.

### PREVENCIÓN DE LA CONTAMINACIÓN

Es preciso estar sobre aviso para evitar la contaminación de las soluciones, lo cual exige la debida protección contra el polvo, tanto de las soluciones como del material y así, antes de la preparación de las soluciones

obtener en estado estéril, nuevos preparados esterilizados. Fundamentalmente requiere la conservación de la esterilidad en toda una serie de manipulaciones y es indispensable cuando no se puede esterilizar eficazmente el producto definitivo.

Por ejemplo, el llenado de envases con soluciones esterilizadas por el método de filtración, ha menester manipulaciones asépticas para que no contaminen las soluciones, ora con el contacto de envases contaminados o --ier con tapones o con aparatos que se empleen para llenar éstos, o median--e la manipulación de dicho material.

## VI

VEHICULOS PARA INYECCIONES

Las soluciones parentéricas suelen ser soluciones en agua para inyecciones, si bien con frecuencia está reemplazada por la solución isotónica de cloruro de sodio, la solución isotónica de Dextrosa 5%, la solución de Ringer y otras soluciones en agua para inyecciones. Todos los disolventes deben estar libres de pirógenos. Sirven también de vehículo algunos aceites vegetales y otros líquidos en los que se disuelven o suspenden las sustancias medicinales.

AGUA PARA INYECCIONES

La Farmacopea estadounidense dedica una monografía por separado, al agua para administración parentérica que lleva el título de "Agua para inyecciones". El operador de laboratorio debe tener siempre presente los temidos PIRENOGENOS, a cuya prevención se encaminan las principales precauciones.

En primer lugar, el agua debe ser preparada por Destilación, para lo cual es preciso que sea perfecto el funcionamiento del destilador y que no haya arrastre de gotitas con el vapor de agua; el aparato funcionará con la debida velocidad; la deflexión debe ser eficiente y serán herméticamente cerradas todas las conexiones. Estas son importantes y siempre que sea posible se empleará un destilador todo de vidrio o de acero inoxidable para excluir el caucho y otros medios de impurificación.

Ya se dijo que en la preparación de Soluciones Parentéricas se debe utilizar el agua para inyecciones, inmediatamente después de su destilación conviene aclarar el significado de la palabra Inmediatamente. Según una de las ediciones pasadas de Formulario Nacional, se requería que el agua fuese utilizada dentro de las dos horas consecutivas a su destilación; pero últimamente prolongó este período a veinticuatro horas. Posiblemente se presenten ocasiones en que cualquiera de estas especificaciones sea errónea: --

Otra porción de 10 cc. de agua no muestra color rosa o rojo al añadirle 2 gotas de S. R. de Fenolftaleína.

Resultado de los ensayos:

Tubo número 1, 2, 3 = negativos.

Metales Pesados: A 40 cc. de agua calentada a 50°C., añádanse 1 cc. de ácido acético diluído y 10 cc. de S. R. de Sulfhídrico recién preparada. Déjese en reposo el líquido durante 10 minutos, el color del líquido cuando se observa hacia abajo, contra una superficie blanca no es más obscuro que el color de una mezcla de 40 cc. de la misma agua con 1 cc. de Acido Acético diluído y 10 cc. de Agua Destilada, empleando en la comparación tubos de Nessler igualados.

Cinc.- A 50 cc. de agua contenidos en un tubo de vidrio, añádanse 3 gotas de Acido Acético glacial y 0.5 cc. de S.R. de Ferrocianuro de Potasio. La solución no muestra turbiedad más de la producida por 50 cc. de Agua Destilada en un tubo de vidrio similar, tratada de la misma manera y observada hacia abajo contra una superficie oscura.

Materia Volátil extraña.- Calentada casi a ebullición y agitada, el agua no despide olor.

Sólidos Totales.- Evapórense a sequedad 100 cc. de agua en B. M. y deséquese el residuo a 105°C. durante una hora, no queda más de cien miligramos de residuo (0.1 %)

Resultados de los ensayos que llevé a cabo: Totales, Fijos y Volátiles:

AGUA POTABLE O AGUA DE CHORRO:

23 de octubre de 1963

Sólidos totales	=	27.7 mg.	0.027 %
" fijos	=	18.0 mg.	0.018 %

31 de octubre de 1963

Sólidos totales	=	21.9 mg.	0.021 %
" fijos	=	14.3 mg.	0.014 %
" volátiles	=	7.6 mg.	0.007 %

#### AGUA BLANDA O DESCALCIFICADA

Es el agua que ha pasado por un descalcificador, perdiendo la dureza que era producida por la presencia del Mg., Ca , o bien Al ó el Fe.

Los ensayos dieron los siguientes resultados:

23 de octubre de 1963

Sólidos totales	=	22.4	0.022 %
" fijos	=	3.07	0.003 %
" volátiles	=	19.4	0.019 %

26 de octubre de 1963

Sólidos totales	=	25.5	0.025 %
" fijos	=	3.41	0.003 %
" volátiles	=	22.1	0.022 %

31 de octubre de 1963

Sólidos totales	=	25.9	0.025 %
" fijos	=	3.46	0.003 %
" volátiles	=	22.44	0.022 %

#### AGUA DESTILADA

Preparación: Para empezar la destilación, primeramente se debe de comprobar la limpieza del destilador y su perfecto funcionamiento. Segundo, la cantidad de agua que se introduce debe llenar algo más de la mitad del recipiente de destilación. Tercero. las primeras porciones del destilado se

*Químicos: Para comprobar la reacción se usa la alizarina sulfonato de sodio en solución acuosa al 1% de sensibilidad superior a la fenolftaleína y que indica además, la neutralidad tomando una coloración de gamuza, en tanto que vira al rojo en medio alcalino y al amarillo en medio ácido.*

*Añádanse 2 gotas de indicador pH rojo metilo a 10 cc. de Agua Destilada no muestra color azul al añadirle 5 gotas de indicador de pH azul de bromotimol.*

*Cloruros.- A 100 cc. de Agua Destilada añádanse 5 gotas de Acido Nítrico y 1 cc. de S. R. de Nitrato de Plata. No se produce opalescencia.*

*Sulfatos.- A 100 cc. de Agua Destilada añádase 1 cc. de S. R. de Cloruro de Bario. No se produce turbiedad.*

*Calcio.- A 100 cc. de Agua Destilada añádanse 2 cc. de S. R. de Oxalato de Amonio. La mezcla permanece transparente.*

*Metales Pesados.- A 40 cc. de Agua Destilada añádase 1 cc. de Acido Acético diluído y 10 cc. de S. R. de Sulfhídrico recién preparada y déjese en reposo el líquido durante 10 minutos. Este líquido cuando se observa hacia abajo contra una superficie blanca, no aparece más obscuro que 50 cc. de la misma Agua Destilada, con 1 cc. de Acido Acético diluído, empleando en la comparación tubos de Nessler igualados.*

*Sólidos totales.- Evapórense a sequedad 100 cc. de Agua Destilada, en baño de maría y deséquese el residuo a 105°C durante una hora. No queda más de un miligramo de residuo (10 partes por millón).*

*Resultado de los ensayos llevados a cabo: Totales, Fijos y Volátiles*

*23 de octubre de 1963*

*Sólidos totales = 0.2 mg. 2 p.p.m.*

31 de octubre de 1963

Sólidos totales	=	0.5 mg.	5 p.p.m.
" fijos	=	0.3 mg.	3 p.p.m.
" volátiles	=	0.2 mg.	2 p.p.m.

AGUA DESIONIZADA

Es el agua que pasa por columnas de intercambio de aniones y de intercambio de cationes. Su conductibilidad eléctrica es muy baja (0.5). Ver pág. 8

Sólidos totales.- Ver páginas 25 y 26

Resultado de los ensayos que se llevaron a cabo: Totales, Fijos y Volátiles.

22 de octubre de 1963

Sólidos totales	=	0.4 mg.	4 p.p.m.
" fijos	=	0.1 mg.	1 p.p.m.
" volátiles	=	0.3 mg.	3 p.p.m.

26 de octubre de 1963

Los resultados fueron idénticos al anterior.

31 de octubre de 1963

Sólidos totales	=	0.4 mg.	4 p.p.m.
" fijos	=	0.4 mg.	4 p.p.m.
" volátiles	=	0.0 mg.	0 p.p.m.

FABRICACION DE LOS PRODUCTOS PARENTERALES

Una vez teniendo preparada el Agua Destilada, ésta es llevada por medio de cañerías de acero inoxidable y libre de pirógenos, al departamento de mezclas.

Este departamento, como dije anteriormente, tiene ambiente completamente estéril (aire, recipientes, etc.), todo listo para la mezcla.

P R O C E D I M I E N T O:

- 1) Se hace pasar suficiente Agua Destilada por toda la línea, teniendo así, mayor seguridad en el proceso.
- 2) Luego se hacen las pesadas exactas de las sustancias primas.
- 3) Una vez pesadas, se ponen en el recipiente en que se llevará a cabo la mezcla del agua con las sustancias primas.
- 4) Se agita hasta obtener una solución transparente, se deja en reposo un momento y se lee el volumen alcanzado.
- 5) Se controla el pH, por medio de papeles indicadores que nos dan el pH aproximado o también la podemos determinar con el Potenciómetro.
- 6) Cuando hemos obtenido el pH que exige la solución se hace pasar la mezcla a la prensa, que se conecta con un tubo de Silicón que se dirige al departamento de llenado.
- 7) Se recoge la mezcla en un recipiente de vidrio neutro, el cual se encuentra conectado a los tubos de repartimiento que, a su vez se unen a los tubos llenadores, que están recubiertos por un capuchón protector.
- 8) Después de pasar cierta cantidad de agua por toda la línea (25 litros aprox.) se hace la prueba para Pirógenos.
- 9) Se colocan las ampollas o infusores en cada tubo llenador y se abren.

13) Los infusores se revisan uno por uno para ver si el sellado es perfecto, con una máquina especial que ejerce determinada presión sobre ellos.

14) Se examinan en los proyectores antes descritos (página 15) donde se determina la presencia de partículas flotantes, etc.

15) Se rotulan cumpliendo con los requisitos del rotulado.

16) Se recogen los infusores que se someterán a las pruebas de control.

a) Uno para el control de pirógenos

b) Uno para el examen bacteriológico

c) Uno para el archivo

#### PERSONAL COMPETENTE

El personal que ha de llevar a cabo la elaboración de los productos parenterales debe tener conocimiento detallado y entrenamiento especial del trabajo que ejecutará, ya que de ellos depende en parte, la calidad de los productos obtenidos y siempre estarán supervisados por un farmacéutico competente, especializado en tal rama.

Los operadores conociendo la importancia de la manipulación aséptica saben que pueden ceder bacterias por las manos, los cabellos, la boca, los vestidos, etc. Por lo tanto, es necesario que se laven cuidadosamente las manos especialmente las uñas o, mejor aún, que utilicen guantes esterilizados, cubriéndose además, con ropas limpias y cerrada en las muñecas, también mascarillas y gorros para la cabeza.

#### REQUISITOS PARA EL LLENADO

Una vez que las ampollas o infusores han sido revisados cuidadosamente (lavados, secados y esterilizados), puede procederse a su llenado con la solución inyectable.

1) Es necesario saber que la esterilización del aparato para llenar am-

soluciones acuosas o de soluciones oleosas.

3) En algunos casos es imprescindible llenar bien las ampollas dejando la menor cantidad de aire que podría alterar el medicamento contenido. En cambio, en otros casos debe dejarse cierto espacio vacío para evitar roturas durante la esterilización.

4) En general, se aconseja que el líquido llegue hasta la estrechez de la ampolla, porque si ésta estuviese semi-vacía podría surgir la duda de que el volumen del líquido no es exacto.

### C I E R R E

Antes de proceder al cierre, es necesario eliminar el líquido que eventualmente puede encontrarse en la punta de los infusores, con el fin de evitar el ennegrecimiento parcial del cuello, debido a la carbonización de la sustancia disuelta. Para evitar esto se recurre al vacío o a las centrífugas, o bien, se calienta rápidamente el cuello. Este problema no se tiene en el cierre de los infusores, debido a que la selladora tiene una centrífuga, que es donde se coloca el infusor para sellarlo.

### COMPROBACION DEL CIERRE

Evidentemente, el cierre perfecto es de muchísima importancia, pues basta un pequeñísimo orificio para comprometer la buena conservación del líquido. Por lo tanto, es indispensable efectuar una comprobación rigurosa.

Existen varios métodos de comprobación; pero para los infusores que son de plástico, la forma más sencilla y práctica es la de someter cada infusor a una determinada presión y si no hay expulsión del líquido se considera bien sellado el infusor.

Si los frascos son de vidrio, serán cerrados inmediatamente con tapo-

sobre el borde de éste.

El tercero es un tapón de caucho, con centro sólido o hueco, provisto de un arco de aluminio, que es parte integral del tapón y que se aprieta sobre el cuello del frasco con un aparato especial. Este tapón cierra herméticamente el recipiente y evita el escurrimiento y contaminación y la agitación constante del frasco no lo desaloja.

### R O T U L A C I O N

La Farmacopea hace ciertas especificaciones tocante a la rotulación de soluciones parentéricas y en cada monografía se hacen otras indicaciones a este respecto, cuyo fin es hacer más segura la administración de estos preparados y suministrar al médico los necesarios informes relacionados a su composición, concentración (y el aceite empleado como vehículo, en previsión de posible alergia a este aceite), y también si el preparado contiene algún preservativo, tampón u otra sustancia añadida.

### RECIPIENTES DE VIDRIO

Los recipientes de vidrio que se emplean para la preparación y conservación de las soluciones inyectables, deben fabricarse con un vidrio que no ceda elementos perjudiciales para la buena conservación del líquido que contiene, y, por lo tanto, para la acción terapéutica del medicamento.

Sabido es, en efecto, que todos los vidrios, aún aquéllos llamados neutros, ceden al agua cantidades más o menos notables de alguno de sus componentes, según la temperatura y el tiempo que se mantengan en contacto con el agua misma. Debido a este hecho, un vidrio alcalino, rápidamente en caliente y con más lentitud en frío, puede alterar por ejemplo, una solución acuosa de una sal alcaloídica, poniendo en libertad a las bases e hidrolizándola después. o favoreciendo la oxidación originada por el aire que se en-

Muchos han hecho exámenes del vidrio frente a los diversos reactivos, -  
llegando a las siguientes conclusiones:

1) La acción del agua depende de la naturaleza del vidrio, de la temperatura y de la duración del contacto.

- a) Los vidrios solubles se dividen en álcali libre y en ácido silícico que se mantiene parcialmente disuelto.
- b) Los vidrios potásicos se descomponen más fácilmente que los sódicos; la solubilidad disminuye a medida que aumenta el contenido del calcio.
- c) Los vidrios borosilicatados aluminosos con poco álcali son menos atacados por el agua.
- d) Si el vidrio es de buena calidad, el agua lo ataca con rapidez al principio y luego mucho más lentamente porque la capa superficial que ha perdido los elementos solubles protege las capas inferiores y la cesión de sustancia al disolvente es mínima.
- e) Si el vidrio es de mala calidad, continúa cediendo indefinidamente al agua una parte de sus constituyentes.
- f) El ataque es tanto mayor cuanto más elevada es la temperatura y más prolongado el contacto.

2) Los ácidos actúan menos enérgicamente que el agua, salvo en el caso de los vidrios que contienen grandes proporciones de calcio o de plomo, que son fuertemente atacados.

3) Las soluciones alcalinas, en especial el Hidrógeno de Sodio, atacan al vidrio con mayor intensidad que el agua. El ataque de los álcalis aumenta con la temperatura ordinaria, las soluciones alcalinas concentradas actúan más débilmente que las diluidas.

De las experiencias realizadas se deduce que los vidrios ricos en álcali y en calcio son los más atacados por los reactivos; y, que algunos tipos presentan pérdida de peso por el simple contacto con el agua fría, mucho mayor con el agua hirviente, en tanto que otros (borosilicatados aluminosos) ceden cantidades insignificantes de sustancias.

Por consiguiente, es necesario proceder con cautela al elegir los recipientes para la preparación de soluciones inyectables para evitar sorpresas desagradables. Nunca se deben utilizar balones, medidas, etc., cuyo vidrio se halle desvitricado después de la esterilización.

Afortunadamente, existen buenos vidrios para laboratorios, de buena resistencia al calor y a las variaciones de temperatura, buena resistencia a los golpes y a la tracción, óptima neutralidad y gran resistencia a los agentes químicos y atmosféricos.

#### COMPROBACION DE LA ACIDEZ

1- Se calienta al rojo el fondo de la ampolla, - y solamente el fondo para evitar la salida de los gases -: después del enfriamiento se introduce en el cuello una gota de solución de rojo de metilo (solución alcohólica de rojo de metilo al 0.20%, 5 cc. Agua Bidestilada y privada de aire 95 cc.; - filtrar) y se la hace descender lentamente a lo largo de las paredes en presencia de gases ácidos, el color de la gota pasa al rojo solferino para virar luego al amarillo al ponerse en contacto, en el fondo de la ampolla con los elementos alcalinos del vidrio puestos en libertad por acción de la llama.

2- Se llenan 6-12 ampollas con rojo de metilo sensibilizado mediante una pipeta afilada; se cierran con la llama y se agitan durante algunos minutos; el viraje del indicador del anaranjado al rojo solferino indica la aci-

1- Se llenan 15 a 20 ampollas, previamente calentadas en una estufa a  $180^{\circ}$ , durante una hora con Agua Bidestilada, sensiblemente neutra y a la que se han agregado 2 cc. de una solución alcohólica de fenolftaleína al 1% parada momentos antes de usarla. Después de cerradas, se llevan al autoclave, manteniéndolas una hora a  $134^{\circ}$ . Una coloración rosada persistente del líquido indica la alcalinidad del vidrio.

2- Se llenan 15 a 20 ampollas, previamente calentadas en la estufa a  $180^{\circ}$  durante una hora, con solución de azul de bromotimol adicionada de 5 cc. de ácido clorhídrico N/100 de líquido, se cierran con la llama y se calientan en autoclave a  $134^{\circ}$  durante una hora. Si el color del líquido permanece variable, la neutralidad es óptima; si pasa al verde o al amarillo verdoso la neutralidad es satisfactoria; si vira al azul y el ensayo con la fenolftaleína ha resultado negativo, la neutralidad es suficiente.

NOTA: el vidrio de las ampollas puede resultar inapropiado por otros motivos. En efecto, según se ha establecido ya, la presencia eventual de plomo resultaría peligrosa en el caso, por ejemplo, de soluciones a base de cloruros alcalinos; el calcio, en ciertas proporciones, determinaría precipitados en el seno de soluciones de fosfatos, arseniatos, metilarsenatos, carbonatos alcalinos, etc.

#### RECIPIENTES DE PLASTICO

Qué son los plásticos?-- No son más que productos sintéticos elaborados con sustancias químicas y la característica especial que distingue a los plásticos es que son sustancias POLIMERIZADAS; es decir, que se obtienen combinando ciertas sustancias químicas y transformándolas por medio del calor y la presión, en un producto nuevo. El secreto de esta transmutación es la polimerización. Desde el punto de vista químico, la polimerización es un proceso --

van por acción del calor y la presión para formar un material nuevo de gran resistencia.

Y, es precisamente esta resistencia, que presenta una de las innumerables combinaciones, la que en Hipodermoterapia vamos a aprovechar.

De la Braun Melsungen, Alemania, llegan a nuestro país, recipientes para soluciones o sueros parenterales llamados infusores; y el material plástico de que están hechos es el POLYVINILCHLORID, (PVC), que se puede calentar hasta 130°, son estables frente a los productos químicos y particularmente frente al oxígeno y oxidantes son notables, además son inodoros, buenos aislantes, eléctricos, muy resistentes a las bajas temperaturas, facilidad de síntesis y destacada transparencia. Por dichas propiedades, los plásticos vitrificados están llamados a ser, quizá, el grupo más importante de plásticos -- del futuro. Otra de las ventajas que se aprovechan de estos recipientes de plástico o infusores es que vienen vacíos, estériles, listos para su uso y -- los infusores enviados hasta hoy a los trópicos no mostraron cambios perjudiciales a las soluciones y están destinados a usarse una sola vez.

Ventajas de los infusores sobre los recipientes de vidrio:

1- No se quiebran; 2- no son atacados por las sustancias que contienen; 3- en caliente ni en frío; 3- SON NEUTROS; 4- Su peso es mínimo; y, 5- Sellado rápido y práctico.

## VIII

SUEROS ARTIFICIALES

Se designan con este nombre las soluciones acuosas de las sales minerales que se encuentran en el suero sanguíneo. Esta denominación es impropia y puede originar confusiones; pero no obstante ha entrado en la práctica. Estas soluciones, especialmente las que se administran por vía intravenosa, deben ser en lo posible isotónicas con el suero sanguíneo. A menudo se le agrega goma (3.50%) o gelatina (2-3%) para que su viscosidad sea análoga a la de la sangre, lo que permite alargar su permanencia en la circulación. Por último han de tener una reacción sensiblemente igual a la de la sangre.

Según su composición se clasifican en:

a) Salinos                                      b) Azucarados                                      c) Azucarados salinos

y a su vez pueden ser Simples o Medicamentosos.

Se usan:

1- Para inyecciones hipodérmicas en dosis pequeñas de 1-50 cc. en la anemia, neurastenia, caquexia, astenia, etc., en dosis elevadas (hipodermoclasia), en los casos de intoxicación o de enfermedades infecciosas para provocar una abundante diuresis; y, por consiguiente, la eliminación del organismo de los principios toxicológicos y también para elevar la presión sanguínea en los descensos debidos a fuertes hemorragias o a procesos patológicos diversos.

2- Para inyecciones intravenosas (Fleboclasia) en dosis grandes (100 a 500 cc. o más), en las hemorragias, autointoxicaciones y enfermedades graves, como ya se ha dicho.

Según su concentración se pueden clasificar en:

Isotónicos y Anisotónicos, pudiendo ser éstos últimos Hipotónicos o Hipertónicos.

das proporciones, todos los iones que se encuentren en el plasma sanguíneo y en los líquidos intersticiales y poseer cierto grado de viscosidad.

En realidad, la Solución de Cloruro de Sodio, corrientemente denominada "Suero Fisiológico", da a lo sumo un líquido isotónico con el suero sanguíneo que mantiene la forma; pero las funciones de los órganos y elementos celulares no; y, que por otra parte, a menudo es hipotónica, puesto que se prepara con 7.50 a 8.50 de Cloruro de Sodio por mil.

Ahora bien, estas soluciones presentan inconvenientes, porque obligan al organismo a un intenso trabajo para llevar rápidamente a la sangre, a su concentración molecular normal.

Por consiguiente, y según las experiencias realizadas por distintos autores, la falta de iones de Ca y K podría originar trastornos funcionales notables, alteraciones del metabolismo, glucosuria, fiebre, etc.

Roxles, ha comprobado que después del empleo de la solución corriente de Cloruro de Sodio, se producen lesiones degenerativas en la intimidad de los vasos y del músculo cardíaco, a veces de tanta intensidad que permitirían establecer mediante la autopsia, el diagnóstico de lesiones debidas a soluciones no isotónicas aplicadas por hipodermofleboclisis.

R. Schiassi afirma que, la introducción de cantidades considerables de Cloruro de Sodio al 0.75% en el organismo de un hombre, en condiciones graves, es muy nociva y puede determinar efectos funestos, apresurando la muerte. Según este autor, el hecho se debería especialmente a la "eliminación de calcio del sistema nervioso", provocada por el Cloruro de Sodio. Según lo pudo comprobar Novi.

R. Schiassi afirma que, la solución isotónica de Cloruro de Sodio puede ser utilizada por vía intravenosa cuando se trata de pequeñas cantidades

cular y el mismo índice crioscópico y como el suero sanguíneo congela a  $-0.56^{\circ}\text{C}$  la solución fisiológica isotónica debiera tener el mismo índice crioscópico; el valor del suero sanguíneo oscila entre  $-0.55^{\circ}\text{C}$  y  $0.58^{\circ}\text{C}$

Ahora bien, sabido es que disolviendo en un litro de agua una sustancia no electrólito en la proporción de su peso molecular expresado en gramos, se obtiene siempre un descenso del punto de congelación de  $1.85^{\circ}$ , el cual por otra parte es proporcional a la concentración de la solución. Por lo tanto, si el cloruro de sodio (P.M. = 58.46) se comporta como no electrólito, debiera poderse establecer la siguiente ecuación:

$$1.85 : 58.46 : : 0.56 : x$$

de donde  $x = 17.696$

Por consiguiente, una solución de Cloruro de Sodio al 17.696 por mil tendría un punto de congelación igual a  $-0.56^{\circ}$  y sería isotónica con el suero sanguíneo.

Pero el Cloruro de Sodio es un electrólito binario y, por lo tanto, en las soluciones, la mayoría de sus moléculas están disociadas en dos iones que como se sabe, actúan con respecto a la presión osmótica y al punto de congelación, como si fueran moléculas enteras. Se deduce que si todas las moléculas estuviesen disociadas, la cantidad de Cloruro de Sodio a utilizar debería ser  $17.696 \text{ g.} = 8.848 \text{ g.}$

Pero como ya dijimos, solamente está disociada la mayor parte de las moléculas. Por lo tanto, es necesario establecer el grado de ionización (coeficiente alfa) del Cloruro de Sodio.

P. Chari, basándose en los datos suministrados por Campetti y Nozari ha podido establecer que para una solución de Cloruro de Sodio al 9.50 por mil

rensa o por bujía) hasta obtener un líquido bien limpio y se envase en recipientes previamente esterilizados. Luego se esteriliza en el Autoclave.

NOTA/ la solución de Cloruro de Sodio esterilizada en balones no tiene un pH constante, debido tanto a la calidad del vidrio como a la pérdida del anhídrido carbónico contenido en el agua producida en el proceso de esterilización, que varía según los casos y está en relación con el cierre más o menos perfecto del recipiente, con la temperatura y con la duración del calentamiento. Por otra parte, esta pérdida nunca es completa, de modo que, el líquido jamás tiene un pH igual a 7.

Para obtener una solución con el pH estable, exactamente = 6.2 que mantenga sin variaciones después de la esterilización, se regula agregando para cada dos litros 40 cc. de una mezcla constituida por dos volúmenes de una solución 1/15 molar de fosfato bisódico ( $PO_4HNa_2 + 2H_2O$ ) o sea 11.872 g. por mil y 8 volúmenes de una solución 1/15 molar de fosfato monopotásico ( $PO_4H_2K$ ) es decir, 9.078 g. por mil.

Se elige un regulador fosfatado porque la sangre también contiene fosfatos. En las fórmulas mencionadas, el contenido de iones es un poco más elevado que el de la sangre.

Si se utiliza vidrio neutro no hay modificaciones en la concentración de hidrogeniones, después de la esterilización con vidrio alcalino; en cambio, la solución toma una reacción más o menos alcalina. Por lo tanto, es indispensable el empleo de un buen vidrio, rigurosamente neutro y exento de plomo, para evitar la formación de Cloruro de Plomo, que es tóxico.

Para evitar todos los inconvenientes que presentan las distintas clases de vidrio, modernamente se usan recipientes de plástico que mantienen su neutralidad, llamándoles infusores. Estos ya vienen esterilizados, listos para -

muy valiosas en los casos de inanición y cuando se inyectan por vía intravenosa manifiestan además, una acción diurética mucho más intensa y rápida que las soluciones salinas.

Según Lavongle y Boutin, pueden usarse sin temor, dada la ausencia de toxicidad y de cualquier accidente (febril, etc.), aún en enfermos con albuminaria, presentando una sola contraindicación: la diabetes.

Para la preparación de estas soluciones se puede usar la lactosa, la sacarosa o la glucosa; pero generalmente se emplea esta última.

Propiedades terapéuticas: Según Fleing, las soluciones glucosadas isotónicas están indicadas cuando se requiere un lavado de sangre y una acción desintoxicante; las soluciones hipertónicas, cuando es necesario provocar con urgencia una deshidratación abundante y restablecer inmediatamente la diuresis; sirven también como hidratantes en los casos de hemorragias graves y de diarreas abundantes.

Las soluciones isotónicas pueden usarse por vía subcutánea, en pequeñas dosis, las soluciones hipotónicas son muy dolorosas cuando se inyectan por vía subcutánea; las hipertónicas se administran exclusivamente por vía intravenosa porque las inyecciones bajo la piel provocan dolores, edemas y hasta necrosis.

La inyección intravenosa debe hacerse con mucha lentitud, en lo posible, en varias veces con el líquido calentado a unos 38°.

A veces se administran por vía rectal, usándose por ejemplo, en caso de enteritis agudas o crónicas de los lactantes, en la caquexia, en los vómitos del embarazo y en todos los casos de inanición resultante de una afección grave del aparato digestivo y en la anuria y oliguria debidas a nefritis hipertónicas.

*Posología:* 250-500 cc. y más aún en los adultos; 50-100 cc. en los niños según la edad, en dos veces por vía intravenosa y en días alternos.

*Vehículo:* Agua redestilada

*Recipiente:* transparente y neutro

*Esterilización:* 100°C durante 30 minutos o en el autoclave a 112° durante 30 minutos, según los productos.

*Conservación:* buena

*Efecto:* tolerancia inmediata y tardía, buena.

GLUCOSA. Sin. DEXTROSA

*Solubilidad:* fácilmente soluble en el agua; poco soluble en el alcohol; insoluble en éter.

*Propiedades terapéuticas:* usado como cardiosimétrico; se prescribe también para atenuar los trastornos de la anestesia como desintoxicante en ciertas intoxicaciones, en la hiperemia de las embarazadas, en la eclampsia gravídica, en la neumonía, por vía intravenosa, en soluciones al 10 - 25 - 40%. En soluciones concentradas (50-66%) ha sido recomendada como esclerosante de las venas varicosas.

También se ha utilizado como vehículo de muchos medicamentos para hacer más tolerable la inyección.

*Posología:* Por vía intravenosa: 10 a 300 cc. o más de una solución al 5-30%, como fleboesclerosante: 50 cc. de una solución al 50-56%.

*Vehículo:* Agua Bidestilada

*Recipiente:* Transparente, Neutro

*Esterilización:* 115°C durante 15-30 minutos

Según Roy, las temperaturas elevadas (120° por 20 minutos) favorecen la oxidación de la glucosa, revelable por la débil acidez que toma el líquido.

10 a 15 minutos y se esteriliza en un recipiente.

Conclusiones de Nobili: 1- La esterilización por el calor produce un descenso en el pH del líquido con formación de pequeñas cantidades de ácido glucónico; 2- Las temperaturas elevadas, especialmente cuando la reacción es alcalina favorece la aparición del tinte amarillo que adquiere la solución. 3- Es aconsejable la esterilización a  $112^{\circ}$  durante 30 minutos usando agua recientemente destilada o bidestilada.

NOTA/ Aún cuando sea pura la glucosa da muchas veces una solución de color amarillento más o menos intenso, que después de la esterilización se acentúa más. Por tal motivo, conviene tratar el líquido con carbón animal o con una mezcla de 10 partes de amianto y 5 partes de carbón.

Según H. Kolfold, una solución de glucosa al 50% a la que se haya previamente agregado 1 cc. de ácido clorhídrico N/20 por 100 cc. de solución puede ser esterilizada en el autoclave a  $120^{\circ}$  durante 20 minutos, sin que tome coloración pardo-amarillenta, e inyectada por vía intravenosa es perfectamente tolerada. El color amarillento se debe también a la caramelización.

#### PREPARACION DE LAS SOLUCIONES

Se aconseja:

1- Utilizar agua bidestilada recientemente obtenida o esterilizada inmediatamente después de destilada.

2- Emplear glucosa purísima

3- Decolorar la solución con carbón activado puro

4- Filtrar por papel y si es posible, efectuar una segunda filtración por bujía o por filtro de vidrio poroso.

5- Al envasar la solución operar en forma tal que no se moje la punta de las ampollas para evitar la carbonización de la glucosa en el

reparada, generalmente no se observan reacciones, obteniéndose en cambio, reacciones febriles con soluciones coloreadas.

Se ha de tener precaución de inyectarse en la vena, lentamente.

*SOLUCION ISOTONICA:*

Glucosa ..... 47 gramos  
Agua Destilada c.s.p. ....1000 cc.

*SOLUCION HIPERTONICA:*

Glucosa ..... 300 gramos  
Agua Destilada ..... 1000 "

Para inyecciones subcutáneas se usa únicamente la solución isotónica que se tolera bien. Las soluciones hipertónicas hasta el 20% se toleran -- bien por vía intravenosa, siempre que se inyecten lentamente (800cc. en 30 minutos); si la concentración es superior al 30%, es necesario reducir el volumen inyectado y prolongar aún más, la duración de la inyección.

*SOLUCION FLEBOESCLEROSANTE*

Glucosa ..... 1.00 gramo  
Glicerina Bidestilada ..... 3.50 "  
Agua Destilada c.s.p. .... 5 cc.

Terapéutica para el tratamiento de fisuras anales y para obliterar angueetas hemorroidales y várices.

## IX

MATERIAS PRIMAS

- 1- Dextrosa U. S. P.
- 2- Cloruro de Sodio U. S.P.
- 3-Cloruro de Potasio U.S.P.
- 4- Cloruro de Calcio U.S.P.
- 5- Cloruro de Magnesio U.S.P.
- 6- Hidróxido de Sodio U.S.P.
- 7- Acido Láctico U.S.P.

## DEXTROSA

Dextrosun. d. Glucosa

 $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$  $CH_2OH \cdot CH \cdot (CHOH)_3 \cdot CHO \cdot H_2O$ 

P.M. = 198.17

La Dextrosa es un azúcar obtenido generalmente por hidrólisis del almidón.

NOTA: Se permite emplear una dextrosa que no se conforme a los requisitos oficiales para agua de hidratación con tal que, el producto satisfaga todos los demás requisitos oficiales para pureza y con tal que se tengan debidamente en cuenta la diferencia en el contenido de agua. Si una inyección de dextrosa está rotulada con respecto a su contenido en dextrosa, el fabricante debe indicar el número de gramos de Dextrosa U.S.P. (hidratada) contenidos en cada 100 cc.

Descripción: La Dextrosa se presenta en forma de cristales incoloros o en forma de polvo granular o cristalino blanco. La Dextrosa es inodora y tiene sabor dulce.

Solubilidad: Un gramo de Dextrosa se disuelve en 1 cc. aproximadamente de agua y en unos 60 cc. de alcohol. La Dextrosa es más soluble en agua hirviendo y en alcohol hirviendo.

Rotación Específica: La rotación específica de la Dextrosa, previamente

opioso precipitado rojo de óxido cúproso.

*Color de la Solución:* Disolver 25 gramos de Dextrosa en suficiente agua para obtener exactamente 50 cc. de solución. La solución no tiene más color que una solución preparada de la manera siguiente: mézclense 1.0 cc. de S.C. de Cloruro Cobaltoso, 3.0 cc. de S.C. de Cloruro Férrico y 2.0 cc. de S.C. de Sulfato Cúprico con agua para obtener 10 cc. y diluir 3 cc. de esta solución con agua para obtener 50 cc.- Efectuar la comparación observando las soluciones hacia abajo contra una superficie blanca en tubos de Nessler igualados.

*Acidez:* Disolver 5 gramos de Dextrosa en 50 cc. de agua exenta de Bióxido de Carbono. Añadir 3 gotas de S.R. de fenolftalcína y valórese con Hidróxido de Sodio 0.02N hasta producción de color rosa neto; no se requieren más de 0.3 cc. de Hidróxido de Sodio 0.02N para la neutralización.

#### CLORURO DE SODIO

$ClNa$  P.M. = 58.45

El Cloruro de Sodio desecado a  $105^{\circ}$  durante 2 horas no contiene menos de 99.5% de  $ClNa$ .

*Descripción:* El Cloruro de Sodio se presenta en forma de cristales hexaédricos incoloros o en forma de polvo blanco cristalino. El Cloruro de Sodio tiene sabor salino.

*Solubilidad:* Un gramo de Cloruro de Sodio se disuelve en 2.8 cc. de agua y en unos 10 cc. de glicerina. Un gramo se disuelve en 2.7 cc. de agua hirviendo. Es poco soluble en alcohol.

*Identificación:* Las soluciones de Cloruro dan con S.R. de Nitrato de Plata un precipitado caseoso blanco, que es insoluble en Acido Nítrico; pero se disuelve en un ligero exceso de S.R. de Amoníaco. Los compuestos de Sodio, después de convertirlos a Cloruros o a Nitratos dan con solución reactivo de acetato de Cobalto y Uranilo un precipitado de color amarillo dorado, que se



soluble en Acido Acético; pero se disuelve en Clorhídrico. Dan a la llama no luminosa color rojo-amarillento.

Reacción: Disuélvanse 3 g. de Cloruro de Calcio en 20 cc. de agua recién hervida y enfriada y añádanse 2 gotas de S.R. de Fenolftaleína. Si la solución es rosa no requiere más de 0.3 cc. de Acido Clorhídrico 0.02N para que desaparezca el color rosa. Si la solución no es rosa no requiere más de 0.1 cc. de Hidróxido de Sodio 0.02N para producir color rosa.

Conservación: en recipientes perfectamente tapados.

#### CLORURO DE MAGNESIO

$Cl_2Mg \cdot 6H_2O$

Cristales blancos, delicuescentes, muy solubles en el agua,

Materia insoluble: La materia insoluble de 20 gramos no es mayor de 1.0 g. (0.0005%).

#### ACIDO LACTICO

*Acidum Lacticum*

El Acido Láctico es una mezcla de  $HC_3H_5O_3$  y Anhidrido Láctico equivalentes a un total de no menos de 85% y no más de 90% de  $C_3H_6O_3$ .

Descripción: El Acido Láctico es un líquido siruposo, incoloro o amarillento, casi inodoro. El Acido Láctico absorbe agua por exposición al aire húmedo y no puede ser destilado a presión normal sin descomposición. Es ácido a papel de tornasol.

Solubilidad: El Acido Láctico es miscible con agua, alcohol y con éter; pero es insoluble en Cloroformo.

Identificación: Responde al ensayo para Lactato, así: se acidula cuidadosamente una solución de Lactato, se le añade S. R. de Permanganato de Potasio y se calienta la mezcla, se desprende Acetaldehído que se reconoce por su olor.

Prueba de Ionización: Se toma una porción de 5 cc. de Acido Láctico y se

CONTROL DE LAS PREPARACIONES INYECTABLES - CONTROL FISICO

En los proyectores antes mencionados (pág. 15) cada infusor o ampolla que contiene soluciones parenterales sufrirá un examen minucioso que sirve para investigar la presencia de partículas flotantes. El signo positivo significa el número de ampollas que se encontraron con partículas en cada lote.

No.	Nombre de la Solución	Lote	Partículas		Color	Olor	Sabor
			+	-			
1	Dextrosa 5% A. Dest.	288	2	400	incolora	inodora	dulce
2	Dextrosa 10% A. Dest.	206	1	250	"	"	"
3	Dextrosa 20% A. Dest.	205	0	300	"	"	"
4	Dextrosa 50% A. Dest.	201	3	300	"	"	"
5	Dextrosa 5% en S.S.N.	206	2	300	"	"	"
5	Dextrosa 10% en S.S.N.	204	3	300	"	"	"
7	Hipokalisal	101	3	300	"	"	"
8	Kalisal "A"	107	2	300	"	"	"
9	Kalisal "B"	112	3	400	"	"	"
10	Kalisal P.M.	121	1	300	"	"	"
11	Macrodex	101	0	300	"	"	"

CONTROL QUIMICO

En el siguiente cuadro encontramos los gramos que hay en 100 cc. de una solución y el porcentaje de pureza que está dentro de los límites que -

la solución	pH	Dextrosa H2O	%	ClNa	%	ClK	%	Cl2Ca 2H2O	%	Cl2Mg 6H2O	%
L.D.	5.8	5.1	100								
"	5.6	10.2	100								
"	5.8	20.4	100								
"	5.7	50.C	98								
S.N.	5.8	5.0	98	.848	97						
"	5.8	10.1	100	1.696	97						
ina Normal	5.6	---	---	.900	100						
P.M.	5.8	5.5	100	.765	100	.149	100	.36	100	.0450	100
'A"	6.0	5.5	100	.819	100	.52	100	.30	100		100

CONTROL DE LA ESTERILIDAD

La esterilidad de las soluciones inyectables debe comprobarse mediante un conveniente control que asegure la ausencia de gérmenes aerobios y anaerobios, sobre todo cuando se trata de soluciones preparadas asépticamente o filtradas por bujías o prensa.

Con este objeto se siembran tubos con caldo nutritivo o agar, que se expenden en el comercio, con las soluciones que se desean examinar. Los medios de cultivo que preparé para hacer la siembra son los siguientes:

MEDIO DE TIOLICOLATO CON DEXTROSA E INDICADOR

pH = 7.2 más o menos.

Pesé 38.5 gm. de polvo de Tioglicolato exactamente y lo puse en un balón de 1000 cc. Agregué un litro de Agua Destilada, dejando en reposo de 5 a 10 minutos. Luego hay que mezclar con ayuda del calor y con agitación constante hasta que la disolución es completa. Se pone en los tubos procurando que la cantidad del medio sea igual para cada uno de los tubos y así obtener una superficie igual para cada uno. El tamaño de los tubos debe ser proporcional al tamaño de la ampolla o infusor, ocupando para este caso, tubos de 25 por 200.

Para conservar el medio de cultivo se le agrega a cada tubo antes de poner el medio 0.1 mg., aproximadamente de  $\text{CO}_2\text{Ca}$ .

La asepsia la observé en todas las operaciones. Luego esterilicé en el autoclave a  $121^{\circ}\text{C}$  y a 15 libras de presión durante 15 minutos.

Se enfrían al ambiente los tubos y en ambiente completamente estéril procedí a la siembra.

Para ello usé lámparas de alcohol, en la que flameaba cada tubo antes de abrirlo y después de sembrarlo; jeringas, algodón y agujas, todo completame

Para el cultivo de hongos:

Polypectona	.....	10 gramos
Dextrosa	.....	40 "
Agar	.....	15 "

Para un litro de Agua Destilada.

Suspender 35 grs. del polvo en un litro de Agua Destilada. Dejar en reposo por 5 minutos; mezclar hasta obtener una suspensión uniforme y calentar suavemente con agitación constante hasta solución completa. Se coloca en los tubos y se esteriliza a  $118^{\circ}$  o a  $121^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos y a 15 libras de presión.

Tioglicolato Fluído

pH = 7.1 a  $25^{\circ}\text{C}$

Suspender 29.8 grs. en un litro de agua fría destilada y calentar hasta disolución completa. Esterilizar en el autoclave a 15 libras y a  $121^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos.

Enfriar a  $25^{\circ}\text{C}$  y dejar en la obscuridad a la temperatura de la habitación. Si más del 30% de la porción del medio ha cambiado de color a rosado es aconsejable no usar. Bajo dichas circunstancias se puede calentar a B.M. una sola vez para tomar el oxígeno absorbido (conviene para el cultivo gener de anaerobios)

Bacto Saboraud Fluído

pH = 5.7

Disolver 30 grs. en un litro de Agua Destilada, calentar suavemente hasta disolución completa. Vaciar en tubos en ambiente completamente estéril Esterilizar en autoclave durante 15 minutos a 15 libras de presión y a  $121^{\circ}\text{C}$

NOTA: Medio para fermentación anaeróbica. Se usa el medio de Tioglicolato sin glucosa de Baltimore Biological Laboratory. Cualquiera de los me-

MATERIAL NECESARIO PARA LA SIEMBRA

1- Yodo o Alcohol; 2- Algodón estéril; 3- Jeringas, agujas o pipetas; 4- Tijeras, cuchillas o limas; 5- Tubos para ensayo con su respectivo tapón de algodón estéril; 6- Canastas de alambre y beakers; 7- Autoclave; 8- Estufa.

Técnica: 1) Se desinfecta con alcohol o yodo el cuello de la ampolla o infusor, practicando sobre el mismo o en la estrechez, una incisión con una lima o cortando con tijeras estériles o con la cuchilla especial que trae cada Plastic Infusor; 2) Tomar la ampolla por el cuello entre los dedos pulgar e índice de la mano izquierda; 3) Tener lista la pipeta o jeringa con que se hará la extracción del líquido; 4) Con la mano izquierda se toma un tubo que contiene caldo o agar u otro medio de cultivo, se pasan rápidamente los bordes del tubo por la llama y luego, entre el anular y el meñique de la mano derecha se toma el tapón de algodón y se extrae del tubo, haciendo girar a éste y manteniéndolo inclinado ligeramente para protegerlo del polvo atmosférico; 5) Se introducen en el tubo 10 cc. del líquido, se pasan los bordes y el tapón de algodón por la llama y se coloca en el termóstato a 37°, dejándolo durante 48 horas. Si después de dicho período el medio nutritivo se mantiene límpido, la preparación no contiene gérmenes aeróbicos. La prueba debe hacerse por lo menos en tres tubos. Para mayor seguridad se puede efectuar la observación después de ocho días.

Si el líquido que se desea controlar está contenido en frascos, se pasan los bordes del cuello por la llama y, una vez quitado el tapón se extrae la solución procediendo como se ha indicado antes y con la mayor rapidez posible.

Para la investigación de anaerobios es necesario sembrar en tubo de agar, en la profundidad y eliminando previamente el aire disuelto que contienen.

acceso de aire posterior, se recubre el agar con vaselina líquida esterilizada o se cierran los tubos con la llama, después de haber practicado en ellos un fuerte vacío. Para esto sirven muy bien los tubos Buschner.

Realizada la siembra, se llavan los tubos a un termóstato a 37° para las pruebas con caldo. Si se observa enturbiamiento de agar o aparecen colonias (masas redondeadas u ovoides de márgenes netos o dentados, constituidos por una enorme cantidad de microbios) se trata de un líquido contaminado.

Si todos los tubos aparecen contaminados, tanto si se ha usado caldo como agar, se repetirá la experiencia utilizando doble cantidad de tubos. Si también en este caso se comprueba contaminación el material deberá ser desechado o tratado de tal manera que se elimine cualquier microorganismo viviente, si en cambio se ha comprobado el desarrollo microbiano en algunos tubos solamente, se repetirá la prueba por tercera vez. Si el mismo germen se observa en más de una prueba, el material en cuestión se considera contaminado.

CONVIENE recordar que, cuando el material a examinar fuertemente ácido o fuertemente alcalino, es necesario repartirlo en los medios de cultivo en cantidad muy pequeña para que la reacción no sea acidificada ni alcalinizada porque como se sabe, la mayoría de los gérmenes se desarrollan en medio, cuya reacción está comprendida entre  $\text{pH} = 7.2$  y  $7.8$

Resultado de los ensayos llevados a cabo:

Medios:

- I- Tioglicolato con Dextrosa e indicador
- II- Saboraund Dextrosa Agar
- III- Tioglicolato Fluído
- IV- Saboraund Fluído

NOTA: Ae- Aeróbicos; Anac. = Anaeróbicos. En el cuadro siguiente encontremos dichos abreviaturas

Fecha	Nombre de la Solución	Tubos			Medio	Microbios		Número Lotes
		1	2	3		Ae	Anae	
21/11/63	1- Dextrosa 5% en A. Dest.	-	-	-	I	-	-	288
		-	-	-	II	-	-	
	2- Dextrosa 5% en S.S.N.	-	+	+	I	+	-	106
		-	-	-	II	-	-	
	3- Dextrosa 5% en Lacta to Sódico M/12	-	-	-	I	-	-	105
		-	-	-	II	-	-	
25/11/63	4- Dextrosa 5% Lactato de Sodio M/12	-	-	-	I	-	-	106
		-	-	-	II	-	-	
	5- Lactato de Sodio M/6	-	-	-	I	-	-	105
		-	-	-	II	-	-	
	6- Hipokalisal B	-	-	-	I	-	-	117
		-	-	-	II	-	-	
28/11/63	7- Sol. Salina Normal	-	-	-	III	-	-	122
		-	-	-	IV	-	-	
	8- Sol. Hartmann (lacta to Ringer)	-	-	-	III	-	-	106
		-	-	-	IV	-	-	
	9- Kalisal A.	-	-	-	III	-	-	123
		-	-	-	IV	-	-	
10- Kalisal B M				III			112	

Fecha	Nombre de la Solución	Tubos			Medio	Microbios		Número Lote
		1	2	3		Ae	Anae	
28/11/63	13 Dextrosa 5% A. Dest.	-	-	-	III	-	-	284
		-	-	-	IV	-	-	
	14 Dextrosa 20% A. Dest.	-	-	-	III	-	-	104
		-	-	-	IV	-	-	
	15 Dextrosa 50% A. Dest.	-	-	-	III	-	-	105
		-	-	-	IV	-	-	
	16 Dextrosa 10% S.S.N.	-	-	-	III	-	-	106
		-	-	-	IV	-	-	
	17 Macrodex	-	-	-	III	-	-	132
		-	-	-	IV	-	-	

#### PRUEBA PARA PIROGENOS

##### Animal de Prueba:

Usense conejos sanos, que pesen 1500 grs. o más, que se hayan mantenido por lo menos durante una semana con una dieta uniforme, no restringida y que no hayan perdido peso durante este período. Usese un termómetro clínico exacto rectal y pruébese para determinar el tiempo que requiere para alcanzar la temperatura máxima. Son aceptables otros dispositivos de igual sensibilidad para el registro. No se usen animales que se hayan empleado para Pruebas de Pirógenos anteriormente, a menos que hayan tenido un período de reposo no menor de 48 horas. Al probar sustancias que contengan alergenos, el animal de prueba no se empleará más de una vez para el mismo alergeno.

Guárdense los animales de prueba en jaulas individuales para protegerlos de disturbios que puedan causar excitación. Téngase particular cuidado de no excitar a los animales en el día en que se toman las temperaturas normales ni el día de la prueba. Manténganse los animales en medio ambiente de temperatura uniforme  $\pm 5^{\circ}$ , por lo menos durante 48 horas antes del período de prueba y durante éste. De preferencia estarán en habitaciones mantenidas a temperaturas y humedad constantes.

#### TECNICA DE LA PRUEBA

Efectúese la prueba en una habitación cuya temperatura y humedad se mantengan al mismo nivel que el de la habitación donde se guardan los animales para la prueba. No administrar alimento a ninguno desde una hora antes de tomar la primera temperatura y prívese de alimento hasta que termine el registro del día. Puede permitirse acceso al agua. En el día de la prueba, tómesese la temperatura normal de cada animal inmediatamente después de sacarlo de su jaula.

Usense solamente aquellos animales que tengan una temperatura normal no menor de  $38.9^{\circ}$  y no mayor de  $39.8^{\circ}$ . Esta constituye la temperatura sobre la que se calcula cualquier aumento subsiguiente que siga a la inyección de la sustancia que se prueba.

Caliéntese el producto por probar hasta  $37^{\circ}$  aproximadamente e inyéctese intravenosamente en una vena de la oreja 10 cc. por kilo de conejo en plazo de 15 minutos después de tomada la temperatura normal en el día de la prueba. Anótese la temperatura una hora después de la inyección; y, luego cada hora hasta obtener tres lecturas. Las agujas y jeringas que se emplean para estas inyecciones deben tratarse previamente para dejarlas exentas de pirógenos y se esterilizarán luego inmediatamente.

umento en la temperatura de  $0.6^{\circ}$  o más por encima de la temperatura normal establecida para estos animales.

La prueba para Pirógenos se destina a productos que pueden ser tolerados por el conejo de prueba en dosis de 10 cc. por Kg. Para productos que requieren dosis de prueba de menor volumen o para productos que requieran dilución, en la monografía respectiva se especificará la dosis de prueba o la dilución requerida.

El agua para inyección y otros productos por probar se harán isotónicos por adición de suficiente cantidad de Cloruro de Sodio exento de Pirógenos , antes de la prueba.

NOTA: En el cuadro que encontramos a continuación veremos como se lleva el control de pirógenos.

EXAMEN DE PIROGENOS

Resultado de los ensayos que llevé a cabo:

Nombre de la lución	No. Ani mal	Peso Kg.	Veces Usado	Temp. Inic.	cc. In yec.	I hora	II hora	III hora	Cambi Temp.
x.5% A.D. te 284	13	2600	12	38.9	26	39.0	39.2	39.1	22-25
	14	2360	9	39.0	23	39.2	39.3	39.4	
	16	2120	6	39.4	21	39.5	39.6	39.5	
					suma	0.3	0.4	0.2 =	0.9
x.5% en Lactato dio M/12 te 250	45	2430	15	39.5	24	39.5	39.7	39.8	22-25
	46	2625	16	38.9	26	38.7	38.8	38.9	
	47	1850	1	39.5	18	39.4	39.6	39.7	
					suma	0.3	0.0	0.2 =	0.5
x.10% A.D. te 136	11	2470	18	39.0	25	38.9	38.5	38.5	22-25
	13	2720	22	39.0	27	39.2	39.2	39.2	
	14	2770	22	39.4	28	39.3	39.6	39.6	
					suma	0.0	0.2	0.2 =	0.4
x.20% A.D. te 105	9	2305	18	39.3	23	39.8	39.8	39.7	22-25
	13	2450	21	39.5	24	39.5	39.4	39.5	
	14	2140	19	39.3	21	39.2	39.3	39.0	
					suma	0.5	0.0	0.0 =	0.5
x.50% A.D. te 114	49	2170	3	38.9	11	39.0	39.2	39.2	19-26
	1	2520	5	38.9	12	39.0	39.1	39.0	
	7	2940	22	39.1	15	38.8	39.3	39.3	
					suma	0.3	0.2	0.2 =	0.7

Examen de Pirógenos - continuación

Nota: la suma es la diferencia de temperaturas entre la inicial y la temperatura más alta alcanzada en los conejos.

Nombre de la Inyección	Nº. Ani- mal	Peso Kg.	Veces Usado	Temp. Inic.	cc. In- yec.	I hora	II hora	III hora	Cam- Tem
ext. 10% te 107	S.S.N. 3	1905	33	39.1	19	39.3	39.2	39.2	22-26
	4	2190	11	39.2	21	39.5	39.6	39.4	
	5	2090	30	39.1	20	39.0	39.3	39.4	
	suma					0.3	0.4	0.3 =	1.0
Liscal "A" te 125	9	2490	8	39.2	25	39.2	39.3	39.4	22-24
	10	2430	19	39.1	24	39.0	39.0	39.2	
	11	2280	14	38.9	23	38.5	38.9	38.9	
	suma					0.2	0.1	0.0 =	0.3
Liscal "B" te 128	27	2650	22	39.3	26	39.5	39.5	39.5	24-25
	28	2675	31	38.9	27	38.9	38.8	38.9	
	29	3490	28	38.9	35	39.0	39.0	39.1	
	suma					0.2	0.0	0.2 =	0.4
Liscal P.H. te 113	48	2210	14	39.0	22	38.5	38.5	38.3	22-24
	3	2210	34	39.1	22	39.3	39.3	39.2	
	5	2820	26	39.5	28	39.2	39.2	39.2	
	suma					0.0	0.2	0.0 =	0.2
L. Salina Nor- L. Lote 124	34	2320	7	38.9	23	39.1	39.0	39.0	20-21
	37	2810	20	39.0	28	38.9	39.0	39.2	
	38	2220	14	38.9	22	38.8	39.0	38.8	
suma					0.2	0.2	0.1 =	0.5	

## XI

R E S U M E N

- 1- Hemos observado que el equipo que se usará en la fabricación de los Productos Parenterales, debe ser de primera clase y completo para poder obtener soluciones que cumplan con los requisitos que exige la Farmacopea.
- 2- El personal debe conocer perfectamente el trabajo que realiza, ya que de ellos depende, en parte, la calidad de los productos elaborados. Por lo tanto, deben saber lo que es la manipulación aséptica y observarla durante el proceso.
- 3- Las materias primas usadas deben ser U.S.P. o calidad reactivo, ya que las pesadas exactas dependen no sólo de la sensibilidad de una balanza, sino de la pureza de las materias primas.
- 4- Los recipientes en que se envasarán las soluciones deben ser completamente neutros y no deben sufrir descomposición alguna al estar en contacto con las soluciones que contienen. Y si los recipientes son de vidrio, comprobar la acidez y alcalinidad cuidadosamente.
- 5- El control físico, químico, bacteriológico y de pirógenos nos da la seguridad de la calidad del producto terminado. Por lo cual, debemos observarlos minuciosamente.
- 6- El rotulado es de suma importancia, por lo cual debe revisarse escrupulosamente, ya que en él se confía el médico para la aplicación del medicamento. (Debe cumplir con los requisitos que exige la Farmacopea).

XII

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

- 1) FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA  
*Revisión No. XVI - 1960*
- 2) FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA  
*Revisión No. XV*
- 3) FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA  
*Revisión No. XIV - 1940*
- 4) FARMACIA PRACTICA DE REMINGTON  
*Martin Cook. Eleventh Edition (onceava edición)*
- 5) FARMACIA PRACTICA DE REMINGTON  
*Martin Cook. 1950. Décima Edición*
- 6) QUIMICA FARMACEUTICA CUANTITATIVA  
*Jenkins Du Mez. Cristian Hager. 1951*
- 7) HIPODERMOTERAPIA  
*Dr. Hugo Cazzani. 1949. Editor Alfa*
- 8) QUIMICA DE LOS PLASTICOS  
*Dr. L. Blas. Editor M. Aguilar 1948 Madrid*
- 9) METODO DE LABORATORIO CLINICO  
*W. E. Bray. B. A., M. D.- Segunda edición en español  
de la cuarta edición en inglés por Oscar Careera. 1955  
"UTEHA"*
- 10) LABORATORIO MODERNO DEL MEDICO PRACTICO  
*Dr. Agasse-Lafont. 1933 Bailly-Bailliére, S. A.*
- 11) METODOS DE LABORATORIO- John A. Kolmer