

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS



**PREPARACIONES INYECTABLES DE FENOBARBITAL
Y PENTOBARBITAL. ESTABILIDAD.
NUEVAS FORMULAS.**

TESIS

PRESENTADA POR

FRANCISCA CAÑAS

EN EL ACTO PUBLICO DE SU DOCTORAMIENTO

MARZO DE 1961



UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

Rector

Dr. Napoleón Rodríguez Ruiz

Secretario

Dr. José Enrique Silva

ooOoo

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Decano

Dr. Francisco González Suvillaga

Secretario

Dr. Roberto Machado

ooOoo

15.7
235p
961
E. E. Q. Q.
Ej. 5

049923

J U R A D O S

Exámenes de Doctoramiento Privado

Primero: Dr. Manuel Salinas Aríz,
Dr. Luis Aristides Amaya,
Dr. Raúl Montoya.

Segundo: Dr. Francisco Flores González,
Dr. Elias Alvarado Cornejo,
Dr. Francisco González Suvillaga.

ooOoo

DOCTORAMIENTO PUBLICO

Dr. Manuel Salinas Aríz,
Dr. Carlos Mata Gavidia,
Dr. Mario Atilio Herrera.

ooOoo

DEDICATORIA

El presente trabajo de Tesis y el
Acto de mi Doctoramiento Público
lo dedico:

con ternura y gratitud a mis queridos
padres:

DON ANTONIO CAÑAS ANDRADE y
DOÑA DOLORES LEON DE CAÑAS,

con cariño:

A MIS HERMANAS Y FAMILIARES

con amor, a mi futuro esposo:

DR. RICARDO MORENO CISNEROS,

con mis sinceros agradecimientos:

al distinguido Profesional

DR. MANUEL SALINAS ARIZ

y a los

LABORATORIOS "ARSAL".

C O N T E N I D O

	<u>Página</u>
INTRODUCCION	1
1.- SOLUCIONES DE FENO <u>BARBITAL</u> Y PENTOB <u>ARBITAL</u> SODICO. HIDROLISIS.....	7
2.- FORMULARIO USANDO FENO <u>BARBITAL</u> Y PENT <u>OB</u> BARBITAL CON DIFERENTES SOLVENTES.....	15
3.- USO DE LOS DETERGENTES NO IONICOS. POLIETILEN GLICOL 400.....	30
4.- ESTERILIZACION DE LAS PREPARACIONES DE FENO <u>BARBITAL</u> Y PENT <u>OB</u> BARBITAL.....	39
5.- IMPORTANCIA DEL pH EN LAS SOLUCIONES.....	42
6.- CONCLUSIONES.....	43
BIBLIOGRAFIA.	

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

Los barbitúricos constituyen un importante y valioso grupo de depresores del sistema nervioso central. Fischer y von Mering en 1903, introdujeron en medicina el primer hipnótico conocido con los nombres de Veronal en Alemania, Gardenal en Francia, Barbital en Norteamérica. Varios años después fué introducido en terapéutica el Fenobarbital conocido también con el nombre de Luminal, habiendo demostrado ser efectivo para muchos fines, mereciendo aún la preferencia sobre barbitúricos nuevos; después del Fenobarbital han sido sintetizados otros barbitúricos, conociéndose actualmente más de 1,000 barbitúricos hipnóticos presentados al comercio por diversos industriales. Son polvos blancos cristalinos, poco o nada solubles en agua, algo solubles en disolventes orgánicos (Alcohol, Eter, Aceite, etc.). Debido a sus propiedades débilmente ácidas forman sales que son cristalinas y muy hidrosolubles, siendo por lo tanto todos los barbitúricos solubles en las soluciones alcalinas (soda, etc.). Con índice de pH 9, Sin embargo las soluciones de sus sales sódicas son muy poco estables, - pues hidrolizan lentamente, en forma espontánea y rápidamente por ebullición con ácidos, y no pueden ser conservados, sino en condiciones especiales (abrigo de la luz, ausencia de oxígeno), es decir, llenar las ampollitas en cámara de nitrógeno o saturar las soluciones con CO₂, haciendo el vacío para expul-

sar todo el aire que contengan dichas sustancias. Sus soluciones acuosas son ácidas al tornasol, sus sales sódicas que son solubles dan reacción alcalina; debido a la inestabilidad de estas sustancias en soluciones acuosas, muchas veces se presentan en forma de polvos secos, en ampolletas esterilizadas, al que antes de su uso se le añade agua estéril.

La acción, destino y eliminación de los diferentes barbitúricos depende de su constitución química.

La acción farmacológica de éstos se considera relacionada con su solubilidad en los lípidos cerebrales, en donde su núcleo sufre una disociación que deja en libertad a los diferentes radicales alcohólicos, los cuales determinan efectos de tipo depresor, semejantes a los de el alcohol sobre el sistema nervioso central. Las moléculas más resistentes a esta disociación son las de acción más prolongada. Esta acción es de tipo depresivo sobre el sistema nervioso central, variando con la dosis. Sobre el aparato respiratorio actúan produciendo moderada depresión respiratoria tal como se observan en el sueño normal.

ACCION CARDIOVASCULAR

Las dosis hipnóticas varían la acción cardiovascular según se administren en dosis elevadas o moderadas, produciendo depresión vasomotora las dosis altas.

LA ACCION GASTROINTESTINAL

Consiste en disminuir el tono general de la musculatura intestinal y amplitud de las contracciones. En cuanto a la -

acción renal, dosis hipnóticas, no tienen acción especial sobre las funciones renales; pero dosis fuertes pueden inhibir las secreciones urinarias. Las dosis hipnóticas y anestésicas no afectan al hígado sano y en caso de existir lesión hepática, el empleo de estos medicamentos pueden agravarlos.

ABSORCION

Esta varía según la vía de introducción, por ingestión su absorción es rápida en el intestino delgado, por inyección rectal son bien absorbidos por el intestino grueso, reservándose la vía venosa para los casos de emergencia y anestesia. La absorción es más lenta en los barbitúricos de alto peso molecular y constituidos por cadenas laterales más largas: - la difusión es rápida, probablemente general, no habiendo sido hallados en el cerebro proporciones más elevadas que en los otros órganos. Inyectados en la sangre desaparecen de la circulación rápidamente. El proceso de desintoxicación de que se vale luego el organismo para desprenderse de ellos es complejo; en su mayor parte, los barbitúricos son destruidos en el hígado y eliminados por la orina, la proporción destruida en este órgano es variable según el barbitúrico empleado. En caso del Fenobarbital su acción se prolonga más y aparece en la orina en proporción del 25%. Algunos son eliminados en mayor proporción en la orina y su destrucción inmediata en el hígado es aún menor, por lo que su efectividad es prolongada. Otros en fin, son totalmente destruidos por el hígado y casi no aparecen en la orina, este es el caso del

Pentothal, cuya acción por inyección venosa es rápida pero de corta duración. El Fenobarbital y el Pentothal que se eliminan por la orina, se destruyen en el hígado, y es por eso que cuando hay lesión hepática grave, puede producir envenenamiento si el riñón no los excreta. Son depresores cerebrales en grados diversos, se utilizan como hipnóticos, anestésicos, anticonvulsivos, según la dosis y aplicación terapéutica que se les haya dado. La intensidad de la acción depende no solamente del barbitúrico elegido, la dosis, vía de administración sino además en gran parte, de la excitabilidad refleja del sistema nervioso enfermo.

El Fenobarbital se emplea en la epilepsia teniendo acción selectiva sobre la corteza motora, cuando se dá en dosis sedantes; ésto fué demostrado por Keller y Fulton en 1931. Por el contrario, el Pentobarbital produce anestesia profunda. El Fenobarbital es de acción hipnótica prolongada, sus efectos se obtienen media a una hora después de administrado, dosis de 0.03 a 0.15 gms.

El Pentobarbital es un barbitúrico de acción moderada, sus efectos se obtienen de 15 a 30 minutos después de administrado. Los barbitúricos no producen vicio en el sentido estricto de la palabra, en cambio no es rara la habituación y ciertos enfermos pueden experimentar avidez y trastornos psíquicos cuando se les suprime. Haptman en 1917 introdujo el Fenobarbital en el tratamiento sintomático de la epilepsia, su acción en este caso empieza de una a dos horas después de

ingerido, teniendo ventajas sobre los bromuros. Lempx en 1945 reseñó como un gran acierto el empleo del Fenobarbital en la epilepsia.

Para el desarrollo de mi tesis tomé como base solamente el Fenobarbital por ser este barbitúrico el que mayor uso tiene en el país, como pude comprobar en el Hospital de Maternidad en donde desempeñé el trabajo de Encargada de la Farmacia, el Fenobarbital y el Pentobarbital, lo utilizan para sedar a las pacientes en el momento del parto, en lugar de administrar otro medicamento más fuerte como la Petidina, también se administra como pre-anestésico, con el objeto de mantener a las pacientes en un estado ligero de anestesia antes de aplicar la anestesia general. Tiene mayor uso en ese centro, el Pentobarbital, sin embargo, no deja de utilizarse el Fenobarbital, aunque éste se utiliza bajo la forma de tabletas, por ese motivo, y también por la importancia que estos barbitúricos tienen en el país, principalmente en los Centros Hospitalarios, he creído importante determinar la estabilidad de las soluciones parenterales de estos barbitúricos, comparar las fórmulas de ambos y determinar cual tiene mayor estabilidad y además si el empleo del nuevo solvente estabilizador conocido como Polietilen Glicol 400 conserva estables durante más tiempo estas soluciones que los otros solventes empleados como agua, glicerina, alcohol, mezclas de ambos, Propilen Glicol, etc., tomando al mismo tiempo como base soluciones al 15% y diversas concentraciones de Polietilen Glicol 400

llevando además, el 2% del Bencil Alcohol como preservativo, y empleando un pH distinto al usado en las fórmulas anteriores on las cuales se usa Propilen Glicol como solvente.

ooOoo

1.- SOLUCIONES DE FENOBARBITAL Y PENTOBARBITAL SODICO, HIDROLISIS.

La preparación de soluciones estables de barbitúricos adaptables para la administración parenteral, ha sido un problema antiguo para la industria de drogas, debido a que los barbitúricos en sí, son insolubles en agua, se ha hecho por este motivo muchos estudios para disolverlos con la ayuda de disolventes orgánicos como la Dietilamina, Dimetiletílcarbitol, Etilaminoformatos, uretanos, amidas de ácidos grasos de bajo peso molecular, mezclas de alcohol, glicerina, agua y glicoles, -- siendo estos últimos los que permiten obtener soluciones estables de barbitúricos. La preparación de soluciones estables de barbitúricos para uso parenteral rinde mejor resultado utilizando sus sales sódicas. Sin embargo, se ha encontrado que éstas son inestables debido a la hidrólisis alcalina que experimentan estas sales; bajo la acción del calor se descomponen parcialmente, dejando en libertad anhídrido carbónico, originando precipitados del barbitúrico y Fenilacetilurea. He considerado importante hacer soluciones parenterales del Fenobarbital y Pentobarbital Sódico, utilizando diversos solventes, esterilizando las diferentes soluciones a diferentes temperaturas y diferentes pH para poder determinar bajo qué condiciones se conservan durante más tiempo.

Las soluciones parenterales requirieron para su preparación, muchas precauciones, pues en caso contrario, no se obtienen soluciones estables y son una fuente de contaminación bacteriana, debe tenerse especial cuidado en su manipulación, en la --

esterilización y tomar en cuenta el pH que sea conveniente para dicha solución.

FENOBARBITAL

Acido 5 Etil-5 Barbitúrico. Sinonimia. Luminal, Gardonal. Polvo blanco cristalino inodoro, estable al aire, su solución acuosa saturada es ácida al tornasol. Solubilidad: 1 gramo - se disuelve en 1.000 c.c. de agua, en 10 c.c. de alcohol, en 40 c.c. de Cloroformo, en 15 c.c. de Eter; soluble en las soluciones de hidróxidos y carbonatos alcalinos.

Por ser insoluble el Fenobarbital, se utiliza su sal sódica que se presenta en escamas blancas, gránulo o polvo cristalino, inodoro de sabor amargo, higroscópico, se descompone en presencia del aire y de la humedad, con formación de Fenobarbital libre. Su solución es alcalina al tornasol y a la Fenoftaleína, soluble en agua, alcohol, insoluble en Eter y Cloroformo. Es incompatible con ácidos y sales de reacción ácida, alcaloides, sales de amonio, agua de Laurel Cerezo y el calor. Debe conservarse en frascos de pequeño tamaño en lo posible lleno y provistos de tapón parafinado porque se descompone lentamente por acción de la humedad y del anhídrido carbónico de la atmósfera, por el cual tiene gran avidéz. Para la preparación de soluciones parenterales de Fenobarbital Sódico, se puede usar como vehículo Agua Destilada, dichas soluciones no son estables al cabo de unos días por experimentar hidrólisis su sales sódicas, aunque después de la esterilización se obtengan soluciones completamente transparentes, -

pero debido a la hidrólisis que éstas experimentan, no se utiliza el agua sola como vehículo para su preparación. Se utiliza también Glicerina, Alcohol, mezclas de ambos con el agua, Propilén Glicol, etc., y en mi estudio preparé soluciones que llevan como solvente Polietilén Glicol 400 a diversas concentraciones. Para preparar estas soluciones debe tenerse la precaución de envasarlas en ampollitas incoloras y de vidrio neutro.

PENTOBARBITAL SODICO

Sinonimia Nembutal. Es la sal sódica del ácido 5-etil-5-(1-metil-butil) barbitúrico. Se presenta en forma de gránulos cristalinos o polvo blanco de sabor un tanto amargo, sus soluciones son alcalinas al tornasol y a la Fenoftalcína, es muy soluble en agua, bastante soluble en alcohol y casi insoluble en éter. Por tener reacción alcalina en solución acuosa, reacciona con los ácidos, sales ácidas, muchas sales alcaloidales y muchos vehículos de reacción ácida: sus soluciones acuosas se hidrolizan al cabo de unos días, formándose productos terapéuticamente inactivos; debido a esto en la preparación de soluciones parenterales de este barbitúrico, se utiliza en lugar de agua como vehículo, disolventes orgánicos. Actualmente la mayor parte de estas soluciones, llevan como solvente el Propilén Glicol.

Según Wetzcl, las soluciones acuosas se conservan entre 8 y 15 días después de su preparación, pero es preferible prepararlas en el momento de su uso, y esto es un inconvenien

te para los lugares donde se necesita tener grandes cantidades de estas ampollas, y no se cuenta con material suficiente para su elaboración, por ese motivo es más conveniente disolverlos en un medio orgánico adecuado, siendo en este caso, las soluciones estables e indoloras. Las soluciones parenterales de Fenobarbital y Pentobarbital Sódico, son soluciones estériles de estos productos en un solvente adecuado, el agua no es un solvente adecuado para los derivados sódicos de los barbitúricos, cuando la solución se somete a un período largo de esterilización, estas soluciones acuosas tienen el inconveniente de precipitarse cuando se esterilizan por medio del calor. El solvente que generalmente se usa para preparar las soluciones parenterales de Fenobarbital y Pentobarbital Sódico, es el Propilen Glicol, agregándole agua y el 2% de Bencil Alcohol, como preservativo. Las soluciones preparadas de esta manera son muy estables, aunque tienen el inconveniente de ser muy dolorosas, por lo que se ha buscado nuevos disolventes con el objeto de preparar soluciones parenterales de estos barbitúricos que sean estables y a la vez, no produzca mucho dolor en la región inyectable.

En el presente trabajo tomé como base el nuevo solvente estabilizador conocido con el nombre de Polietilen Glicol -- 400, usándolo a diferentes concentraciones que varían desde el 10% hasta el 80%, obteniéndose soluciones que sí son estables a una concentración, presentan solamente el inconveniente de que con el calentamiento, toman un ligero color ámbar sin

que ésto sea debido a una precipitación experimentada por la sal, sino, a una descomposición del mismo solvente, Con el objeto de determinar qué porcentaje es más adaptable para preparar soluciones de estos barbitúricos utilizando diversas concentraciones de Polietilén Glicol 400 hice varias fórmulas empleando los solventes más usados como el Propilén Glicol, soluciones al 15% de ambos barbitúricos, especificando al mismo tiempo, la temperatura usada para su esterilización (autoclave) con el objeto de determinar cual es la más adecuada para obtener soluciones de óptima estabilidad, ya que el grado de descomposición de éstos depende de la temperatura empleada, tiempo de exposición al calor, alcalinidad y concentración de las soluciones. Una solución al 20% de ambos barbitúricos, sometida a la acción del autoclave, experimenta una pérdida del barbitúrico que va en relación con la concentración de la solución, tiempo de exposición al calor y temperatura empleada, demostrando que al preparar estas soluciones debe tomarse en cuenta como base fundamental, la concentración del solvente que se va a utilizar y los demás factores que intervienen en su preparación, con el objeto de obtener soluciones de óptima estabilidad.

Las soluciones acuosas quedan transparentes después de su preparación y esterilización, empleando sus sales sódicas, teniendo éstas el inconveniente de que con el tiempo se descomponen precipitando, es decir, experimentando una hidrólisis que deja en libertad el barbitúrico libre, estas solucio

nes al calentarlas a 100° C, durante una hora experimentan una pérdida de 0.5 gms., al aumentarle la temperatura a 121° C durante 20 minutos, entonces se tiene una pérdida del 5% de la sal.

Esto ocurre también al utilizar otros solventes como el Polietilén Glicol 400, que según la temperatura, a que se someta durante su esterilización y concentración de la solu-ción empleada, experimenta pérdidas, teniendo la ventaja de que éstas disminuyen al agregarle el 10% de alcohol a dichas soluciones antes de su esterilización. Así una solución que lleva el 20% de Polietilén Glicol 400 al calentarla durante una hora sufre una pérdida del 1% si no se le agrega el 10% de alcohol, disminuyendo a 0 cuando éste se le agrega, lo mismo ocurre con soluciones que llevan 30, 40, 60% de Polietilén Glicol 400, debiendo tenerse en cuenta como factor importante, agregarle el 10% de alcohol a estas soluciones, con el objeto de obtenerlas perfectamente estables, aún después de esterilizadas. Factor importante es también el pH como un medio para obtener soluciones parenterales de Fenobarbital y Pentobarbital Sódico ópticamente estables, pues según sea el pH de la solución empleada, así será el resultado obtenido favorablemente o no, con dichas soluciones.

Una vez preparadas las soluciones se envasan en ampollitas individuales operando siempre asépticamente, y por último se esterilizan a vapor fluente (autoclave) a 100° C du-rante veinte minutos o media hora. Estas soluciones así --

preparadas son estables. Las soluciones de Fenobarbital Sódico preparadas con Polietilén Glicol 400, no experimentan la misma pérdida que las soluciones de Pentobarbital Sódico, y se obtienen soluciones estables cuando se utilizan soluciones no mayores de 10 y 20% de Polietilén Glicol 400; en cambio con el Pentobarbital, se pueden preparar soluciones que llevan hasta el 60% de este glicol y solamente producen un ligero color ámbar al ser sometidos a la esterilización a ciertas temperaturas, por el contrario, soluciones que lleven el 80% de Polietilén Glicol 400 producen completa precipitación y formación de color ámbar más intenso. Preparé soluciones de Fenobarbital y Pentobarbital Sódico, usando como solvente, mezclas de alcohol-agua con distintos valores de pH, comprobando que los valores ácidos tienen pequeño efecto sobre la solubilidad de estos barbitúricos cuando se aumenta la concentración de alcohol. Siendo un problema para la preparación de estas soluciones, determinar qué cantidad de alcohol es necesaria para obtener la más completa solubilidad de estos barbitúricos.

Hugichi ha estudiado la relación que el pH tiene sobre la solubilidad de drogas ligeramente ácidas incluyendo Fenobarbital. Nielsen determinó la deteriorización de un 10% de la solución de Fenobarbital Sódico, empleando un pH 9.4 durante un período de tres semanas, a una temperatura de 20° C, indicando con ésto que el Fenobarbital sufre una degradación al utilizar alcohol como solvente, dependiendo de la concen-

tración de alcohol y el tiempo de esterilización empleados.

La concentración usual que llevan las ampollitas de Pentobarbital Sódico es de 0.162 gms. por c.c. y también 0.5 gms. por c.c. la inyección se usa intramuscular o intravenosa, es un barbitúrico de acción corta, el cual es destruido rápida y completamente en el organismo. Su acción hipnótica es breve, y el efecto sedante y antiespasmódico pronunciado. Puede formar hábito en personas de temperamento neurótico o emotividad inestable. Estas ampollitas generalmente vienen en polvo estéril, para que pueda ser disuelto en momento de usarlo, en agua destilada esterilizada exenta de Dióxido de Carbono, su solución preparada con Propilén Glicol se conserva más -- tiempo, es por eso que ha sido el solvente más empleado para la preparación de soluciones estables de Pontobarbital. La inyección de Fenobarbital Sódico, es una solución estéril de este barbitúrico en un solvente adecuado, generalmente -- llevan 0.13 de Fenobarbital. Se usa intramuscular o subcutáneo, no por vía endovenosa. Su solución acuosa se hidroliza al cabo de pocos días, formándose productos terapéuticamente inactivos, se utiliza para la preparación de esta solución -- parenteral el Propilén Glicol.

2.- FORMULARIO USANDO FENOBARBITAL Y PENTOBARBITAL
CON DIFERENTES SOLVENTES.

El objeto de mi estudio es determinar si las soluciones parenterales de Fenobarbital y Pentobarbital Sódico son estables al usar como disolvente el Polietilen Glicol 400, con este objeto tomé como base, soluciones al 15% de ambos barbitúricos con diferentes concentraciones de Polietilen Glicol 400, observando de esta manera, a qué concentración son perfectamente estables estas soluciones. Al mismo tiempo preparé soluciones con diversos solventes, agua, alcohol, glicerina, Propilen Glicol y mezclas de éstos. También preparé soluciones que llevan únicamente Fenobarbital Sódico y no Fenobarbital, como generalmente se usa en estas soluciones que llevan 0.06 de Fenobarbital y 0.07 de Fenobarbital Sódico. En mi trabajo encontré que las soluciones al 15% de Fenobarbital son estables llevando como solvente Propilen Glicol y Polietilen Glicol 400.

A continuación presento el formulario correspondiente a los dos barbitúricos:

FENOBARBITAL FORMULARIO

ENSAYO Yº 1

Fenobarbital	0.06 gms.
Fenobarbital Sódico	0.07 gms.
Bencyl Alcohol 2%	0.04 gms.
Polietilen Glicol 400c.s.p.	2.00 c.c.
Agua Destilada c.s.p.	2.00 c.c.

pH 9

Esterilizar: a 100°C durante $\frac{1}{2}$ hora

Resultado: Solución perfecta de Fenobarbital

Concentración: 0.13 gms. de Fenobarbital x 2 c.c.

ENSAYO Nº 2

Fenobarbital	0.06 gms.
Fenobarbital Sódico	0.07 gms.
Bencyl Alcohol 2%	0.04 gms.
Propilen Glicol c.s.p.	2.00 c.c.
Agua Destilada c.s.p.	2.00 c.c.

pH 9.3

Esterilizar: a 100°C durante $\frac{1}{2}$ hora

Resultado: Solución perfecta de Fenobarbital

Concentración: 0.13 gms. de Fenobarbital x 2 c.c.

ENSAYO N° 3

Fenobarbital	0.06 gms.
Fenobarbital Sódico	0.07 gms.
Alcohol 10%	0.20 gms.
Propilen Glicol c.s.p.	2.00 c.c.
Agua Destilada c.s.p.	2.00 c.c.

pH 8.9

Esterilizar: a 100° C durante $\frac{1}{2}$ hora

Resultado: Solución perfecta de Fenobarbital

Concentración: 0.13 gms. de Fenobarbital x 2 c.c.

ENSAYO N° 4

Fenobarbital	0.06 gms.
Fenobarbital Sódico	0.07 gms.
Bencil Alcohol 2%	0.04 gms.
Poliutilen Glicol 400 c.s.p.	2.00 c.c.
Agua Destilada c.s.p.	2.00 c.c.

pH 8

Esterilizar: a 100° C durante $\frac{1}{2}$ hora

Resultado: Solución perfecta de Fenobarbital

Concentración: 0.13 gms. de Fenobarbital x 2 c.c.

ENSAYO N° 5

Fenobarbital	0.06 gms.
Fenobarbital Sódico	0.07 gms.
Gliccrina	0.50 gms.
Polictilen Glicol 400 c.s.p.	2.00 c.c.
Agua Destilada c.s.p.	2.00 c.c.

pH 8.7

Esterilizar a 100° C durante $\frac{1}{2}$ hora

Resultado: Solución perfecta de Fenobarbital

Concentración: 0.13 gms. de Fenobarbital x 2 c.c.

ENSAYO N° 6

Fenobarbital	0.06 gms.
Fenobarbital Sódico	0.07 gms.
Alcohol al 10%	0.20 gms.
Gliccrina c.s.p.	2.00 c.c.
Agua Destilada c.s.p.	2.00 c.c.

pH 9.3

Esterilizar a 120° C durante $\frac{1}{2}$ hora

Resultado: Precipitación completa de la solución

Concentración: 0.13 gms. de Fenobarbital x 2 c.c.

ENSAYO N° 7

Fenobarbital Sódico	0.15 gms.
Glicerina c.s.p.	2.00 c.c.
Alcohol 10%	0.20 gms.
Agua Destilada c.s.p.	2.00 c.c.

pH 9

Esterilizar a 100° C durante $\frac{1}{2}$ hora

Resultado: Formación de precipitado y coloración ámbar
Concentración: 0.15 gms. de Fenobarbital Sódico x 2 c.c.

ENSAYO N° 8

Fenobarbital Sódico	0.15 gms.
Bonyl Alcohol 2%	0.04 gms.
Propilen Glicol c.s.p.	2.00 c.c.
Agua Destilada c.s.p.	2.00 c.c.

pH 8

Esterilizar: a 120°C durante $\frac{1}{2}$ hora

Resultado: Solución perfecta de Fenobarbital Sódico
Concentración: 0.15 gms. de Fenobarbital x 2 c.c.

ENSAYO N° 9

Fenobarbital Sódico	0.13 gms.
Bencyl Alcohol 2%	0.04 gms.
Glicerina c.s.p.	2.00 c.c.
Agua Destilada c.s.p.	2.00 c.c.

pH 10

Esterilizar: a 100° C durante $\frac{1}{2}$ hora

Resultado: Precipitación completa de la solución de Fenobarbital Sódico.

Concentración: 0.13 gms. de Fenobarbital Sódico x 2 c.c.

ENSAYO N° 10

Fenobarbital Sódico	0.15 gms.
Agua Destilada c.s.p.	2.00 c.c.

pH 8

Esterilizar: a 100°C durante $\frac{1}{2}$ hora.

Resultado: Ausencia de precipitado después de esterilizar pero precipita a los días debido a la hidrólisis.

Concentración: 0.15 gms, de Fenobarbital Sódico x 2 c.c.

ENSAYO N° 11

Fenobarbital Sódico	0.15 gms.
Bencyl Alcohol 2%	0.04 gms.
Glicerina c.s.p.	2.00 c.c.
Propilen Glicol c.s.p.	2.00 c.c.
Agua Destilada c.s.p.	2.00 c.c.

pH 9

Esterilizar: a 100° C durante $\frac{1}{2}$ hora

Resultado: Solución perfecta de Fenobarbital Sódico

Concentración: 0.15 gms. de Fenobarbital Sódico x 2 c.c.

ENSAYO N° 12

Fenobarbital Sódico	0.15 gms.
Bencyl Alcohol 2%	0.04 gms.
Polietilen Glicol 400 al 10%	0.20 gms.
Agua Destilada c.s.p.	2.00 c.c.

pH 8.9

Esterilizar: a 100° C, a 110° C y a 120° C por $\frac{1}{2}$ hora

Resultado: Solución perfecta de Fenobarbital Sódico

Concentración: 0.15 gms. de Fenobarbital Sódico x 2 c.c.



ENSAYO N° 13

Fenobarbital Sódico	0.15 gms.
Bencyl Alcohol 2%	0.04 gms.
Polictilon Glicol 400 al 20%	0.40 gms.
Agua Destilada c.s.p.	2.00 c.c.

pH 9

Esterilizar a 100° C, a 110° C y a 120° C por $\frac{1}{2}$ hora

Resultado: Solución perfecta de Fenobarbital Sódico en distintos períodos de esterilización.

Concentración: 0.15 gms. de Fenobarbital x 2 c.c.

ENSAYO N° 14

Fenobarbital Sódico	0.15 gms.
Polictilon Glicol 400 al 30%	0.60 gms.
Bencyl Alcohol 2%	0.04 gms.
Agua Destilada c.s.p.	2.00 c.c.

pH 9.3

Esterilizar a 100° C durante $\frac{1}{2}$ hora

Resultado: Precipitación completa de la solución de Fenobarbital Sódico, después de varios días

Concentración: 0.15 gms. de Fenobarbital Sódico x 2 c.c.

ENSAYO N° 15

Fenobarbital Sódico	0.15 gms.
Polictilen Glicol 400 al 40%	0.80 gms.
Bencyl Alcohol 2%	0.04 gms.
Agua Destilada c.s.p.	2.00 c.c.

pH 9.3

Esterilizar: a 100°C durante $\frac{1}{2}$ hora

Resultado: Precipitación completa

Concentración: 0.15 gms. de Fenobarbital Sódico x 2 c.c.

PENTOBARBITAL FORMULARIO

ENSAYO N° 1

Pentobarbital Sódico	0.15 gms.
Alcohol 10%	0.20 gms.
Propilén Glicol c.s.p.	2.00 c.c.
Agua Destilada c.s.p.	2.00 c.c.

pH 9.3

Esterilizar: a 110°C durante $\frac{1}{2}$ hora

Resultado: Ausencia de precipitado

Concentración: 0.15 gms de Pentobarbital Sódico x 2 c.c.

ENSAYO N° 2

Pentobarbital Sódico	0.15 gms.
Bcneryl Alcohol 2%	0.04 gms.
Poliétilen Glicol 400 al 60%	1.20 gms.
Agua Destilada c.s.p.	2.00 c.c.

pH 9

Esterilizar: a 110°C durante 20 minutos

Resultado: Solución perfecta de Pentobarbital Sódico
Concentración: 0.15 gms de Pentobarbital Sódico x 2 c.c.

ENSAYO N° 3

Pentobarbital Sódico	0.15 gms.
Bcneryl Alcohol 2%	0.04 gms.
Poliétilen Glicol 400 al 30%	0.60 gms.
Agua Destilada c.s.p.	2.00 c.c.

pH 9

Esterilizar: a 110°C durante 20 minutos

Resultado: Ausencia de precipitado, ligero color
ámbar.

Concentración: 0.15 gms. de Pentobarbital Sódico x 2 c.c.

ENSAYO N° 4

Pentobarbital Sódico	0.15 gms.
Bencyl Alcohol	0.04 gms.
Glicerina c.s.p.	2.00 c.c.
Agua Destilada c.s.p.	2.00 c.c.

pH 9.2

Esterilizar a 110°C durante $\frac{1}{2}$ hora

Resultado: Ausencia de precipitado, ligero color
ambar.

Concentración: 0.15 gms. de Pentobarbital Sódico x 2 c.c.

ENSAYO N° 5

Pentobarbital Sódico	0.15 gms.
Agua Destilada c.s.p.	2.00 c.c.

pH 8.5

Esterilizar a 110°C durante 20 minutos

Resultado: Solución clara de Pentobarbital sin for-
mación de precipitado inmediato. Hidro-
liza con los días.

Concentración: 0.15 gms. de Pentobarbital Sódico, x 2 c.c.

ENSAYO N° 6

Pentobarbital Sódico	0.15 gms.
Polictilen Glicol 400 al 40%	0.80 gms.
Alcohol 10%	0.20 gms.
Agua Destilada c.s.p.	2.00 c.c.

pH 9.3

Esterilizar: a 100° C durante $\frac{1}{2}$ hora.

Resultado: Solución perfecta de Pentobarbital con ligero color ámbar.

Concentración: 0.15 gms. de Pentobarbital Sódico x 2 c.c.

ENSAYO N° 7

Pentobarbital Sódico	0.15 gms.
Polictilen Glicol 400 al 20%	0.40 gms.
Bencyl Alcohol al 2%	0.04 gms.
Agua Destilada c.s.p.	2.00 c.c.

pH 8.5

Esterilizar: a 100° C durante $\frac{1}{2}$ hora

Resultado: Ausencia de precipitado ligero color ámbar claro.

Concentración: 0.15 gms. de Pentobarbital Sódico x 2 c.c.

ENSAYO Nº 8

Pentobarbital Sódico	0.15 gms.
Alcohol 10%	0.20 gms.
Polictilen Glicol 400 al 20%	0.40 gms.
Agua Destilada c.s.p.	2.00 c.c.

pH 9

Esterilizar: a 120° C durante $\frac{1}{2}$ hora.

Resultado: Solución perfecta de Pentobarbital, ausencia de coloración y precipitado

Concentración: 0.15 gms. de Pentobarbital Sódico x 2 c.c.

ENSAYO Nº 9

Pentobarbital Sódico	0.25 gms.
Bencyl Alcohol 2%	0.04 gms.
Propilen Glicol c.s.p.	2.00 c.c.
Agua Destilada c.s.p.	2.00 c.c.

pH 9

Esterilizar: a 110°C durante 20 minutos

Resultado: Solución perfecta de Pentobarbital. Ausencia de precipitado y coloración.

Concentración: 0.25 gms. de Pentobarbital Sódico x 2 c.c.

ENSAYO Nº 10

Pentobarbital Sódico	0.25 gms.
Bencyl Alcohol 2%	0.04 gms.
Polictilen Glicol 400 c.s.p	2.00 c.c.
Agua Destilada c.s.p.	2.00 c.c.

pH 9

Esterilizar:a 110° C durante 20 minutos

Resultado: Solución perfecta de Pentobarbital. Ausencia de precipitado y coloración.

Concentración: 0.25 gms. de Pentobarbital Sódico x 2 c.c.

ENSAYO Nº 11

Pentobarbital Sódico	0.15 gms.
Alcohol al 10%	0.20 gms.
Polictilen Glicol 400 c.s.p.	2.00 c.c.
Agua Destilada c.s.p.	2.00 c.c.

pH 9

Esterilizar:a 100° C durante $\frac{1}{2}$ hora

Resultado: Formación de color amarillo sin precipitación.

Concentración: 0.15 gms. de Pentobarbital Sódico x 2 c.c.

ENSAYO N° 12

Pentobarbital Sódico	0.15 gms.
Polictilen Glicol 400 al 80%	1.60 gms.
Boncy1 Alcohol al 2%	0.04 gms.
Agua D _c stilada c.s.p.	2.00 c.c.

pH 9.4

Estерilizar: a 100°C durante $\frac{1}{2}$ hora

Resultado: Precipitación y formación de color amarillo.

Concentración: 0.15 gms. de Pentobarbital Sódico x 2 c.c.

ooOoo



3.- USO DE LOS DETERGENTES NO IONICOS. POLIETILEN GLICOL 400.

Los vehículos que se emplean para la preparación de soluciones parenterales, necesitan de ciertas condiciones con el objeto de poder obtener de esta manera, productos que sean inofensivos para el organismo, obteniéndose al mismo tiempo, soluciones estables de acción rápida o lenta, perfectamente dosificadas de tal manera, que el organismo se mantenga durante largo tiempo, bajo el efecto del medicamento. Entre los requisitos que necesitan los vehículos para la preparación de soluciones parenterales están:

- 1º.- Ser inócuos para los tejidos y por lo tanto, no producir dolor local, irritación, tumefacción.
- 2º.- Ser fácilmente asimilable.
- 3º.- Disolver o mantener bien en suspensión el medicamento sin alterarlo.

Se utilizaron agua, alcohol, glicerina, mezclas de ambos, y últimamente los detergentes no iónicos conocidos como agentes activos sobre la tensión superficial.

El Propilen Glicol ha sido uno de los solventes que más uso ha tonido para la preparación de soluciones parenterales. En mi trabajo preparé soluciones con estos solventes y también con el nuevo solvente estabilizador conocido como Polietilen Glicol 400, a diversas concentraciones, obteniéndose en algunos casos estabilidad aún antes de esterilizar; en otros casos,

por el contrario, produjeron precipitación o formación de un ligero color amarillo, al ser sometidas a esterilización, esto es debido más que todo, a los productos de descomposición de Polietileno Glicol 400, que a una descomposición experimentada por los barbitúricos.

LA GLICERINA

1-2-3- Propanotriol, es un magnífico disolvente para muchas sustancias; si bien su esfera de acción es mucho menos extensa que la del agua o alcohol, puede usarse como agente de conservación (absorbe agua del aire) sus soluciones generalmente están cargadas de componentes inertes.

Como disolvente para la preparación de soluciones parenterales presentan varios inconvenientes:

- a)- a causa de su gran densidad no se presenta muy bien para ser inyectado;
 - b)- por otra parte posee una notable acción irritante local que no puede ser considerada como inofensiva.
- En pruebas realizadas en conejos, la glicerina produce:
- 1º. Aún en soluciones al 9%, alteraciones graves y difusas en el sitio de la inyección.
 - 2º. Con soluciones al 10%, inyectando 3 c.c. durante 22 días, originan focos de necrosis.
 - 3º. Provoca alteraciones en varios órganos internos (hígado, riñones e intestinos) al ser administrado largo tiempo por vía sub-cutánea en pequeñas dosis.

4º. A veces produce hemólisis. Por estos motivos es que la Glicerina no es recomendable usarla para preparar soluciones parenterales.

El agua es uno de los disolventes más útiles cuya esfera de acción es más extensa que la de cualquier otro líquido. -- Por ser el agua un elemento normal de los tejidos, se utiliza como solvente para un gran número de sustancias. En el caso de las soluciones parentéricas, al emplear agua como solvente, debe llenar requisitos especiales como el de utilizar únicamente agua destilada, obtenida y mantenida bajo las mejores condiciones de asepsia. Para ello, muchos recomiendan utilizar el agua recién destilada, otros agua de unas veinticuatro horas, siempre que ésta haya sido esterilizada perfectamente y luego de su esterilización, conservada en lugar caliente o frío, hasta el día siguiente que se utilice. Pero generalmente se prefiere el agua destilada reciente y solamente cuando es imposible destilar el agua, preparar las soluciones y concluir todo el proceso en un solo día, se utiliza el agua mantenida bajo esas condiciones.

Todas estas precauciones son necesarias con el agua, desde el momento que empieza a destilar hasta el momento de su uso, debido a que con esto se puede evitar la contaminación bacteriana, o la multiplicación excesiva de microbios si los hay, que invariablemente ocasionan la formación de pirógenos.

Estos pirógenos están considerados como polisacaridos complejos, ligados a otro radical que contiene Fósforo y Nitró

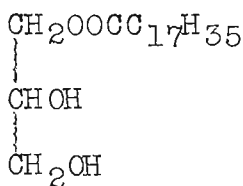
geno, muy semejante a los antígenos bacterianos, pues producen muchas reacciones químicas similares. Estos pueden ser suprimidos de los aparatos o instrumentos que se van a utilizar, con ácidos o álcalis, o por medio del calor a 200°C ó -- 250°C, durante 30 a 45 minutos.

En el caso de las soluciones, la eliminación de las sustancias pirógenas, se verifica por medio de filtros especia--les, como los de adbesto que retienen los pirógenos por absorsión. Pueden ser extraídos también por medio del Carbón Animal, siendo siempre más conveniente, usar los filtros de adbesto que retienen los pirógenos de las soluciones. Estos pueden provenir también de los utensilios o bien de los envases, pudiendo desarrollarse en la solución durante el proceso de fabricación.

Sin embargo, el origen más común de los pirógenos, es el disolvente en el caso de que éste contenga bacterias y se dejen que se multipliquen. Por este motivo cuando se prepara, almacena o utiliza agua para soluciones parenterales debe tenerse especial cuidado. Con estas precauciones se evitan muchas dificultades que ocasionan los pirógenos. Para la preparación de soluciones parenterales de Fenobarbital y Pentobarbital Sódico, se utiliza el agua destilada, estas soluciones recién preparadas son estables, pero precipitan después de unos días dejando en libertad el ácido barbitúrico. Es por eso que aún cuando el agua es uno de los mejores solventes, no se ha utilizado con buenos resultados para la preparación de solu

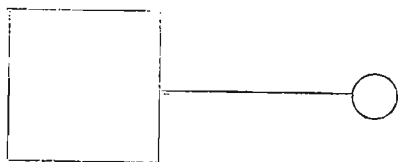
ciones parenterales de estos barbitúricos. Hubo necesidad de preparar nuevos solventes que llenaran los requisitos necesarios para poder obtener en forma estable dichas soluciones.

Se utilizaron con mucho éxito, los detergentes no iónicos conocidos como agentes activos sobre la tensión superficial. Dichos agentes constan de moléculas que contienen radicales hidrofílicos e hidrofobos balanceados.



Monoestearato de glicorilo (dóbilmente hidrofílico, fuertemente hidrofóbico, tiene solamente dos grupos OH libres)

Los emulsionantes no iónicos pueden ser clasificados en cuatro grupos que están representados en el diagrama siguiente:



- 1.- Sustancias fuertemente hidrofóbicas que son débiles emulsificadores de aceite en agua, y son empleadas principalmente como estabilizadores.

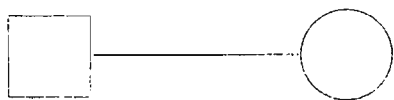
Ejemplo: Monoestearato de Glicerilo.



- 2.- Emulsificadores activos, agua en aceite.

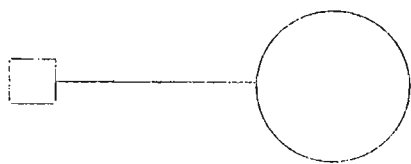
Ejemplo: Manida Monooleato.

- 3.- Emulsificadores activos aceite en agua.



Ejemplo: Polioxi-etilén Sorbitan monocestearato.

- 4.- Sustancias fuertemente hidrofílicas que se usan como estabilizadores en emulsiones aceite en agua y para aumentar la viscosidad de la fase acuosa.



Ejemplo: Glicoles Polietilénicos.

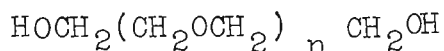
En el diagrama de arriba, los cuadros representan la parte hidrofóbica de la molécula, la cual será atraída al aceite, representando los círculos, la parte hidrofílica que será atraída por el agua.

En Inglaterra los ésteres de este tipo se conocen bajo la designación de CRILLS; en los Estados Unidos, ellos son conocidos como Arlacels, Spanes y Tweenes.

Estos ésteres no iónicos, son de reciente introducción, pero la experiencia muestra, que ellos tienen muchas ventajas sobre otros agentes emulsificadores. Usados adecuadamente, son notablemente resistentes a cambios de pH, y a considerable concentración, de electrolitos.

GLICOLES POLIETILENICOS

Tienen por fórmula general:



Aquellos que tienen pesos moleculares promedio de 200 a 700 son líquidos, los que tienen pesos moleculares mayores de mil varían en consistencia de parafina blanca, suave a dura, sólidos como la cera, conocidos con el nombre de Carbowaxes. Son emulsificadores débiles del tipo aceite en agua que pueden ser usados para estabilizar emulsiones aceite en agua que ya contienen un agente emulsificador primario. Este efecto se logra primordialmente, por un aumento que ellos producen en la viscosidad de la fase acuosa. Los glicoles polietilénicos también se usan como solventes para drogas como el Acido Salicílico y Sulfatiazol, que son relativamente insolubles en agua. Sus propiedades solventes más su estabilidad, suavidad y solubilidad en agua, ha llevado a usarlos como base para unguentos.

De los polietilenos glicoles líquidos el que se usa para la preparación de soluciones parenterales es el Polietilen Glicol 400.

POLIETILEN GLICOL 400

Es un polímero de condensación de óxido de etileno y agua, representado por la fórmula $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OH})_n\text{CH}_2\text{OH}$. En la cual n varía entre 7 y 9.

Los glicoles polietilénicos de bajo peso molecular que son líquidos como el Polietilen Glicol 400 son usados para estabilizar las soluciones. El Polietilen Glicol 400 es un líquido viscoso, incoloro y claro, de ligero olor característico, levemente higroscópico. Peso específico de 1.10 a 1.140, es -

miscible con el agua, alcohol, acetona y otros glicoles. Soluble en hidrocarburos aromáticos, insoluble en éter e hidrocarburos alifáticos, debe conservarse en recipientes firmemente tapados.

Tiene extenso campo de aplicación en cuanto a su solubilidad y compatibilidad, por lo que es muy útil para numerosas preparaciones.

En mi trabajo con el objeto de obtener soluciones estables de Fenobarbital y Pentobarbital Sódico, utilicé Polietilén Glicol 400 con magníficos resultados, usando concentraciones que varían entre 10% hasta el 60%. Al utilizar concentraciones de este glicol de 80%, no dejó de producirse un precipitado después de la esterilización y formación al mismo tiempo de un color amarillo bastante intenso, esta coloración desapareció al agregarle el 10% de alcohol a las soluciones conteniendo el 60% de este glicol en las cuales hay formación de color amarillo pero de una manera más leve, debiendo utilizar un pH que varío de 8 a 9.

Este Glicol tiene la ventaja de ser menos irritante y tóxico que los otros disolventes, y las soluciones preparadas con éste son más estables.

PROPILEN GLICOL

1-2-Propanodiol. $C_3H_8O_2$.- Es un líquido viscoso, incoloro, miscible con el agua, Cloroformo, Alcohol, Acetona, Soluble en Eter. Disuelve muchos aceites volátiles pero no aceites fijos, debe conservarse en recipientes firmemente tapados.

El uso del Propilen Glicol en las preparaciones farmacéuticas ha sido considerado de importancia durante estos últimos años. Muchos experimentos han demostrado que es relativamente no -- tóxico y está libre de efectos dañinos. Fué sugerido por primera vez como vehículo para las preparaciones medicinales en 1931. Brown en 1935 demostró algunas características de este Glicol como solvente. En 1934 fué autorizado reemplazar la - Glicerina por el Propilen Glicol en un número considerable de preparaciones farmacéuticas. Por este motivo se ha utilizado con mucho éxito como uno de los mejores disolventes para la - preparación de soluciones parenterales, habiendo sustituido a otros solventes por su gran poder para solubilizar sustancias que son completamente insolubles en otros disolventes, como en el caso de usar agua, alcohol, glicerina. Es un buen disolvente para la preparación de soluciones parenterales de Fenobarbital y Pentobarbital Sódico, ya que la actividad de estos barbituricos no disminuye al emplear Propilen Glicol como solvente, - obteniéndose soluciones completamente estables.

4.- ESTERILIZACION DE LAS PREPARACIONES DE FENOBÁRBITAL
Y PENTOBÁRBITAL.

El término esterilización según el sentido que se le dá en Farmacia y Medicina, designa el procedimiento encaminado a la destrucción o eliminación de todos los microbios vivos, -- bacterias, esporas patógenas o no que puedan contener.

Cada día se presentan mayores oportunidades de efectuar la esterilización, tanto en la moderna farmacia profesional, como en la industria manufacturera y en los hospitales. La manera de esterilizar un medicamento, depende de su naturaleza - y del solvente empleado.

La esterilización es tan importante que debe tenerse es - pecial cuidado durante la elaboración de un producto, debiendo tomarse en cuenta que hay soluciones que se descomponen cuan- do se verifica la esterilización. El método que más se usa - para la esterilización de soluciones inyectables es el auto-- clave.

Para esterilizar las soluciones de Fenobarbital y Pento- barbital Sódico se utiliza la esterilización en autoclave.

En mi trabajo esterilicé ambas soluciones a diferentes temperaturas con el objeto de determinar bajo qué temperatu-- ras permanecen éstas estables, empleando diferentes solventes y Benzyl Alcohol al 2% como preservativo. Empleé temperatu-- ras de 100°C, 110°C, 120°C, con solventes como agua, gliceri- na, alcohol, mezclas de estos. Propilen Glicol, Polietilen -

Glicol 400 a diferentes concentraciones, usando soluciones de Fenobarbital al 13%, 15%, y de Pontobarbital al 15%. Compruébese que al esterilizar a 100°C durante media hora se obtienen soluciones estables de Fenobarbital a un pH que varía entre 9, 9.3 y 9.6.

Esterilizando a 100°C media hora, se obtiene una precipitación cuando se utiliza agua como solvente a un pH de 10, pero con el Polietileno Glicol 400 se obtienen soluciones perfectas a pH 9 lo mismo con el Propileno Glicol.

A 120°C se produjo precipitación completa de la solución de Fenobarbital teniendo un pH de 9.3, utilizando mezclas de alcohol, glicerina. También se obtienen soluciones estables de Fenobarbital utilizando el Polietileno Glicol 400 como solvente, esterilizando a una temperatura de 120°C.

Las soluciones que se obtuvieron completamente estables, fueron aquellas en las cuales se utilizó Propileno Glicol y Polietileno Glicol al 20% a pH 9.

Con las soluciones parenterales de Fenobarbital Sódico al esterilizar a 110°C, 120°C, 100°C, se obtuvieron soluciones estables cuando se utilizó Polietileno Glicol 400 como solvente, solamente que si los valores de pH son mayores de 9, se produce ligera coloración ámbar, aumentando dicha coloración con la concentración de Polietileno Glicol empleado, esto se debe más que todo a las impurezas de dicho glicol, y estas desaparecen al aumentarlo el 10% de Alcohol. Con la glicerina y agua empleadas como solventes se produjo precipitación,

pero si se les asocia el Propileno Glicol se obtienen soluciones estables, lo mismo que utilizando Propileno Glicol solo, pudiendo ser esterilizado a distintas temperaturas, no mayores de 120°C.

ooOoo

5.- IMPORTANCIA DEL pH EN LAS SOLUCIONES.

La influencia de la concentración de los iones Hidrogeno en los procesos químicos, físico-químicos y biológicos es variada y extensa, desempeñando un papel muy importante en todas las ramas de la industria; conociéndose rápidamente por una determinación de pH la presencia de impurezas ácidas o básicas en los compuestos químicos.

La fácil descomposición de muchos preparados farmacéuticos durante la esterilización se evita estableciendo el pH óptimo.

La determinación del pH, puede hacerse por los métodos electrométrico y colorimétrico, siendo este último generalmente el más usado durante la elaboración de soluciones parenterales, verificándose por medio de indicadores.

El pH en las soluciones parenterales es de mucha importancia, principalmente en las soluciones que son para uso intramuscular, siendo por este motivo importante la determinación del pH en dichas soluciones.

6.- C O N C L U S I O N E S

Después de las experiencias llevadas a cabo con el objeto de determinar la estabilidad de las soluciones parenterales de Fenobarbital y Pentobarbital Sódico, resumo las conclusiones observadas a través de cada experiencia de la siguiente forma:

Las soluciones preparadas con Polietilén Glicol 400 no precipitan, si la concentración que se ocupa no es muy elevada y el pH no es muy alto.

Por eso considero que el Polietilén Glicol 400 es un buen disolvente para la preparación de las soluciones parenterales de Fenobarbital y Pentobarbital Sódico.

ooOoo

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

- 1 - JOURNAL OF THE AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION
- 2 - REMINGTON PRACTICE OF PHARMACY
- 3 - JOURNAL OF THE AMERICAN PHARMACEUTICAL
- 4 - INDUSTRIAL DETERGENCY (William W. Niven Jr.)
- 5 - MEDIDA PRACTICA DEL pH (Dr. W. Kordatzki)
- 6 - HIPODERMOTERAPIA (Dr. Hugo Cazani)
- 7 - MANUAL TERAPEUTICA FARMACOLOGICA (Dr. Carlos M. Monzon Malice)

