

# Inyectables

---

TEMA 10

*Calvo B, Esquisabel A, Hernández R, Igartua M*

Tecnología Farmacéutica: Formas Farmacéuticas. OCW-2015

1. Definición y tipos de preparados para uso parenteral
2. Ventajas e inconvenientes
3. Vías de administración parenteral
4. Requisitos de los inyectables
  - Isotonía
  - pH
  - Apirogenidad
  - Esterilidad

## Preparados para uso parenteral

- Preparaciones estériles destinadas a ser inyectadas, administradas por perfusión o implantadas en el cuerpo humano o en animales.



Igartua, M. Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, UPV/EHU. (realizada el 08-05-2015)



Vialfa, C. Publicada con licencia Creative Commons Genérica de Atribución/Compartir-Igual 3.0. <http://salud.kioskea.net/faq/1861-los-antiinflamatorios-son-mas-eficaces-por-via-intramuscular> (consultada el 15-05-15)



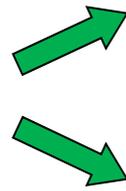
Harmid. Imagen de dominio público. <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Infuuszakjes.jpg> (consultada el 15-05-15)

## Preparados para uso parenteral

- Preparaciones inyectables
- Preparaciones para perfusión
- Preparaciones concentradas para inyectables o para perfusión
- Polvos para inyectables o para perfusión
- Implantes

## Preparaciones inyectables

- **Disoluciones**
- **Emulsiones**
- **Suspensiones**



Unidosis (sin conservantes)

Multidosis (con conservantes)



Con permiso de Robert Bosch GmbH.

■ Agua p.p.i

■ Disolvente no acuoso

} o mezcla

## Conservantes antimicrobianos

- En preparados que no se esterilizan al final
- No se añaden conservantes:
  - Vol unidosis > 15 ml
  - Preparados para vías de administración:
    - Intracisternal
    - Epidural
    - Intratecal
    - LCR
    - Intraocular

## Preparaciones para perfusión

- Disoluciones acuosas
- Emulsiones o/w
- Volumen > 100 ml
- Sin conservantes



Harmid. Imagen de dominio público.

<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Infuszakjes.jpg>

(consultada el 15-05-15)

## **Concentrados para preparaciones inyectables o para perfusión**

- Destinadas a su administración mediante inyección o perfusión tras dilución en el volumen adecuado
- Pequeño volumen

## Polvos para preparaciones inyectables o para perfusión

- Contienen P.A que son inestables en disolución (antibióticos, péptidos vacunas)
- Preparaciones sólidas estériles (productos liofilizados)



EDNC. Publicada en wikimedia con licencia Creative Commons Genérica de Atribución/Compartir-Igual 3.0. <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Depo-Medrol.jpeg> (consultada el 25-11-15)

- Tras disolución o suspensión = exigencias que preparaciones inyectables o para infusión
- Ensayo de uniformidad de contenido
- Etiquetado: Instrucciones para su reconstitución

## Implantes

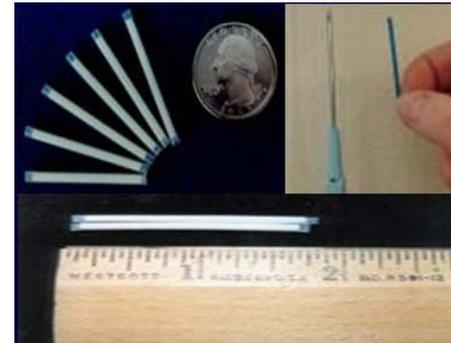
- Preparaciones sólidas, estériles, de tamaño y forma adecuados para ser implantados por vía parenteral
- Liberan el P.A. de forma sostenida  
Ej.: bomba osmótica Alzet<sup>®</sup>, Norplant<sup>®</sup>, Percoten<sup>®</sup>, microesferas biodegradables, pellets
- Acondicionados en recipientes estériles

Bomba osmótica Alzet<sup>®</sup>



Con permiso de Durect Corporation. <http://www.alzet.com>

Norplant<sup>®</sup>



Publicada en medwave.cl con licencia Creative Commons Genérica de Atribución/Compartir-Igual 3.0.

<http://www.medwave.cl/medios/2007/diciembre/CongSOGIASandoval/SandovalFig5.jpg> consultada el 05-11-15)

## Ventajas de las preparaciones inyectables

- Acción rápida (urgencias)
- Evitan la degradación en el tracto GI y el efecto de primer paso
- Adecuadas si el P.A. no se absorbe en tracto GI
- Adecuadas si hay vómitos u obstrucción intestinal
- Asegura absorción íntegra de la dosis
- Si no pueden utilizarse otras vías
- Para conseguir acción terapéutica localizada
- Si son necesarios niveles constantes prolongados
- Controlar algún parámetro farmacocinético

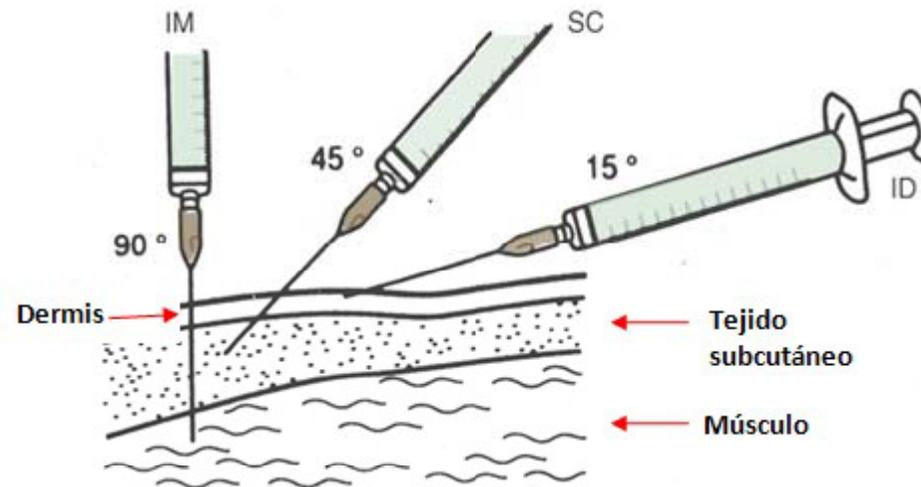
## Inconvenientes de las preparaciones inyectables

- Necesidad de utillaje apropiado
- Personal cualificado
- Efectos dolorosos
- Riesgos de infección

## Vías de administración

- **Intravenosa**
- **Intramuscular**
- **Subcutánea**
- **Intradérmica**
- **Otras:**
  - Intraarterial
  - Intraarticular
  - Intraespinal
  - Intratecal (espacio subaracnoideo)
  - Intracardiaca
  - Epidural
  - Intrapleural
  - Intraperitoneal

## Vías de administración



**Angulo de inserción de la aguja según la vía de administración: IM: intramuscular (90°), SC: subcutánea (45°) e ID: intradérmica (15°)**

Publicada en Asociación Española de Pediatría con licencia Creative Commons Genérica de Atribución/Compartir-Igual 3.0. <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-5> (consultada el 15-05-15)

## Vía intravenosa

- Efecto terapéutico rápido
- Inyección lenta
- Volumen: desde pocos mL a gran volumen
- Riesgo: formación de trombos
- Soluciones acuosas o emulsiones o/w

Ej: Intralipid®

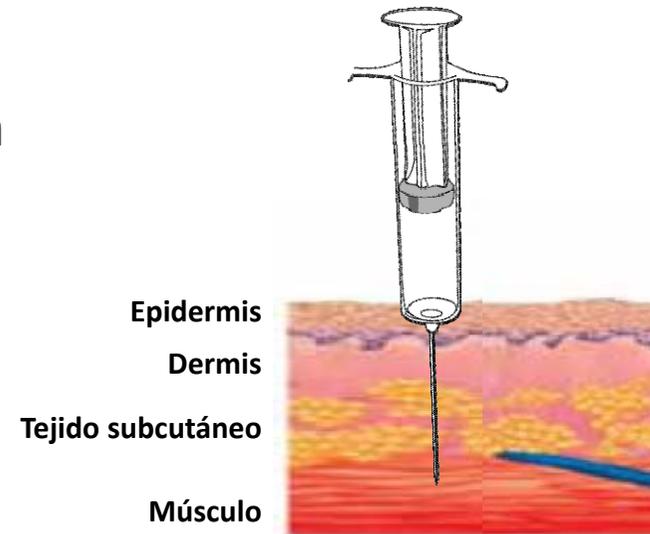


Calleamanecer. Publicada en wikimedia con licencia Creative Commons Genérica de Atribución/Compartir-Igual 3.0.

[http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/0d/ICU\\_IV\\_1.jpg](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/0d/ICU_IV_1.jpg) (consultada el 25-11-15)

## Vía intramuscular

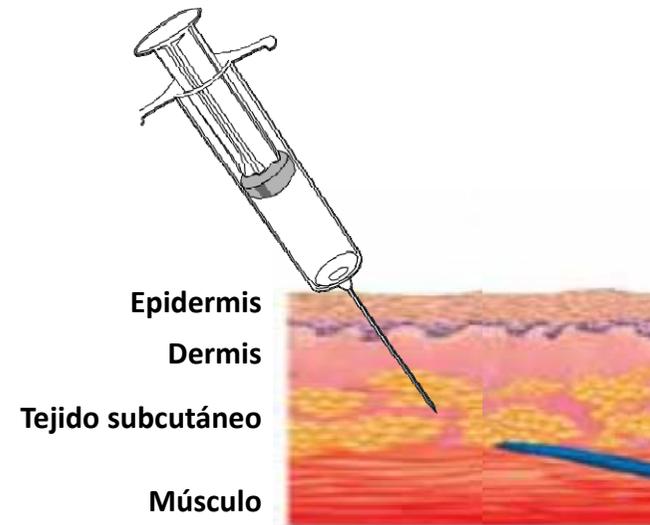
- Efecto más lento y de mayor duración
- Volumen pequeño: < 5 mL
- Soluciones (acuosas u oleosas)
- Emulsiones
- Suspensiones



Igartua, M. Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, UPV/EHU. (realizada el 08-05-2015)

## Vía subcutánea

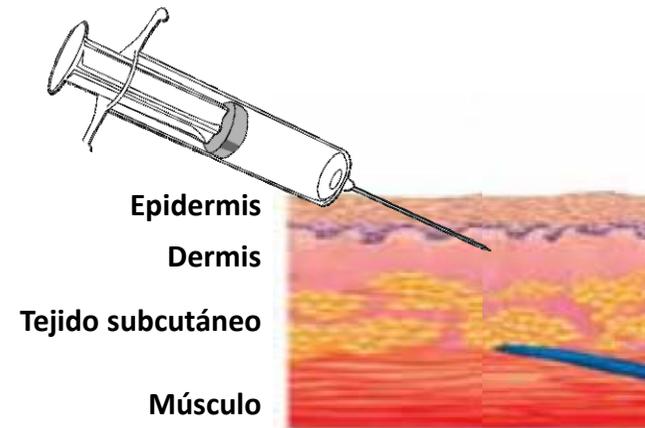
- Pequeños volúmenes (0,5- 2,0 mL)
- Zona muy inervada y sensible
- Disoluciones y suspensiones
- Ej: insulina, vacunas, implantes



Igartua, M. Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, UPV/EHU. (realizada el 08-05-2015)

## Vía intradérmica

- Absorción muy lenta
- Volúmenes muy pequeños ( $< 0,1$  mL)
- Disoluciones
- Ej: diagnóstico de alergias, vacunas



Igartua, M. Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, UPV/EHU. (realizada el 08-05-2015)

## Requisitos de los inyectables

*(Adaptación a las condiciones fisiológicas)*

- **Limpidez**
- **pH (neutralidad)**
- **Isotonía**
- **Esterilidad**
- **Apirogenidad**

## Requisitos de los inyectables: limpidez

- Inyectables tipo solución
- Origen de las partículas:
  - Recipientes y materias primas
  - Proceso de elaboración y llenado
  - Almacenamiento
- Eliminación de partículas:
  - 1º Filtración clarificante
  - 2º filtro o placa que no libere fibras: discos de vidrio fritado

## Efecto de las partículas presentes en inyectables

- Vías S.C. o I.M.: Digeridas o enquistadas
- Vía I.V.: flebitis, agregación plaquetaria, inflamación del bazo, embolia pulmonar
- Vía I.V. : No reacción si la administración es muy lenta
- ***Puede generar problemas: Si la administración es rápida y de gran volumen***

## Control de la limpidez

### Partículas visibles

- Tamaño > 50-100  $\mu\text{m}$
- Examen visual
- Examinar todos los envases
  - Invertir varias veces el envase:
  - examinar durante 5 s frente al panel blanco y luego frente al negro



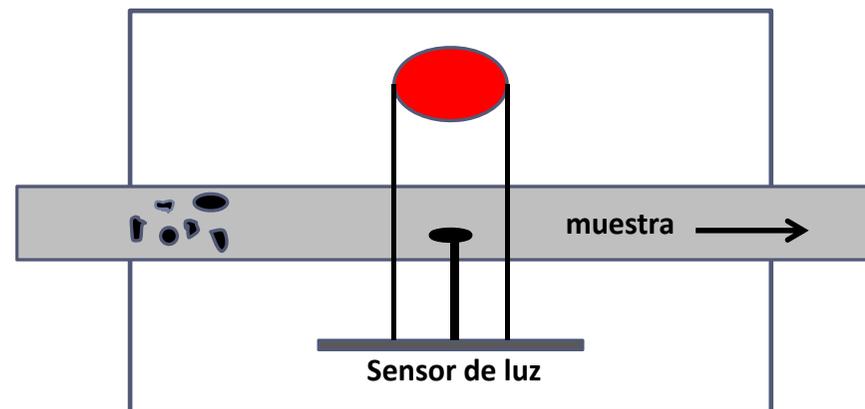
Con permiso de Robert Bosch GmbH.

## Control de la limpidez

### Partículas subvisibles

- Partículas  $\geq 10$  y  $\geq 25$   $\mu\text{m}$
- Métodos microscópicos
- Métodos automáticos (bloqueo u obscuración de la luz)
- Requisitos (límites) en función de la preparación

#### Método de bloqueo u obscuración de la luz



Igartua, M. Laboratorio de Tecnología Farmacéutica,  
UPV/EHU (realizado el 08-05-2015)

## Control de la limpidez: métodos automáticos



Con permiso de Robert Bosch GmbH. |



Con permiso de Robert Bosch GmbH.

## Control de la limpidez (F.E. 2.9.19 - 2.9.20)

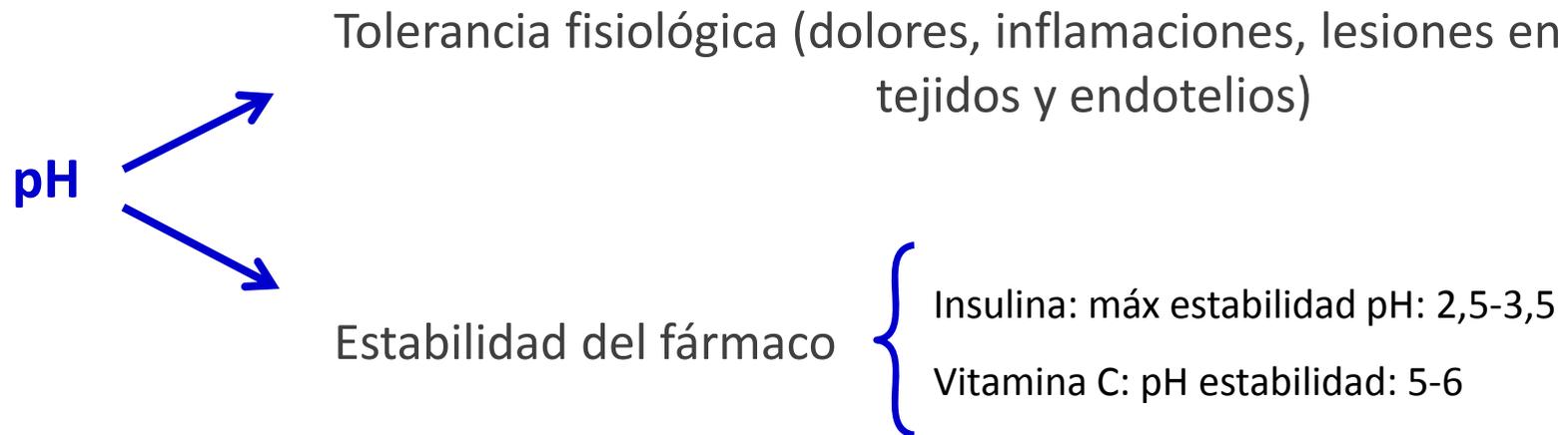
### Partículas subvisibles

- Especificaciones de Farmacopea

	Met. de bloqueo de la luz		Met. microscópicos	
	$\geq 10\mu\text{m}$	$\geq 25\mu\text{m}$	$\geq 10\mu\text{m}$	$\geq 25\mu\text{m}$
Inyectables de gran volumen ( $\leq 100$ mL)	< 6000 /envase	< 600 /envase	< 3000 /envase	< 300 /envase
Inyectables de pequeño volumen (>100 mL)	<25 /mL	<3 /mL	< 12 /mL	< 2 /mL

## pH (neutralidad)

Sangre, linfa, LCR: pH  $\approx$  7,3

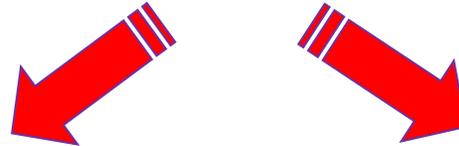


## Ajuste del pH de inyectables

- pH inyectables: 3 – 10,5 (IV), 4-9 (otras vías)
- Añadir ácido o base
- Añadir solución tampón
- Si el pH del inyectable no es fisiológico: las soluciones tampón son peor toleradas que un ácido o base del mismo pH

## Ajuste del pH de inyectables: soluciones tampón

Competición con los sistemas tampón de la sangre y tejidos  
**(neutralización mas lenta y sensación dolorosa de mayor duración)**



Preferible ajustar pH con  
ácido o base

- Soluciones tampón: P.A con estrecho margen estabilidad de pH
- Utilizar tampón débil y de baja concentración
- No utilizar en preparados para infusión de gran volumen

## Soluciones tampón

- Fosfato monosódico y disódico (pH= 5,4 - 8) → máx potencia pH=6,8
- Acido cítrico/citrato sódico (pH: 3 - 6)
- Bicarbonato sódico/carbonato sódico (pH: 9,2 - 10,7)
- Acido acético/acetato sódico (pH 3,6 - 5,6)

### Requisitos soluciones tampón:

- Obtener pH que garantice máxima estabilidad del P.A.
- Capacidad tamponante
- Ausencia de efectos tóxicos
- No ser incompatible con los otros componentes de la formulación

## Control del pH

- pH-metro
- Reactivos coloreados
- Antes y después de filtración y esterilización por calor
- Capacidad tamponante (cantidad de NaOH o HCl necesaria para hacer virar el indicador)
- Ensayos de estabilidad a distintas temperaturas y pH para los diferentes agentes utilizados

pHmetro



Retama. Publicada en wikimedia con licencia Creative Commons Genérica de Atribución/Compartir-Igual 3.0. [http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/96/PHmeter\\_basic.JPG](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/96/PHmeter_basic.JPG) (consultada el 25-11-15)