

Formulación de inyectables

TEMA 13

Calvo B, Esquisabel A, Hernández R, Igartua M

Tecnología Farmacéutica: Formas Farmacéuticas. OCW-2015

1. Tipos de preparados inyectables
2. Principios activos
3. Vehículo o disolvente
4. Excipientes o sustancias auxiliares
 - Solubilizantes
 - Reguladores de pH
 - Isotonizantes
 - Conservantes
 - Antioxidantes
 - Otros excipientes
4. Envases

Disoluciones

- Principio activo, vehículo, solvente
- Excipientes o sustancias auxiliares

Ej. Inyectable de insulina

Suspensiones

- Principio activo no soluble en el vehículo
- Solución tampón (para estabilizar el pH)
- Agentes suspensores, viscosizantes, surfactantes, floculantes

Ej. Suspensión de acetato de metilprednisolona

Emulsiones

- Principio activo no soluble en el vehículo
- Tamaño de glóbulo < 1 μm : evitar embolias
- Uso limitado de tensioactivos
- Esterilización difícil
 - Emulsiones o/w: nutrición parenteral
 - Emulsiones w/o: extractos alérgicos (s.c.)
 - Emulsiones o/w: liberación sostenida (i.m.)

Ej. Emulsión de Intralipid

Polvos

- Si principio activo inestable
- Pequeño tamaño de partícula para facilitar disolución/dispersión
- Obtenidos por liofilización (crioprotectores)

Ej. Suspensión inyectable de imipenem

Vehículos o disolventes de inyectables

Agua para preparados inyectables

- Características
- Obtención
- Ensayos



Con permiso de Robert Bosch GmbH.

Otros disolventes

- Hidromiscibles
- No hidromiscibles

Vehículos o disolventes de inyectables

Selección del vehículo

- Características del principio activo
- Tipo de formulación (disolución, suspensión, emulsión)
- Rapidez del efecto

Agua para preparaciones inyectables (agua p.i., FE)

Agua destinada a la administración de medicamentos administrados por **vía parenteral** donde el vehículo es acuoso. También es el vehículo que se utiliza en la **disolución o dilución de sustancias** o preparaciones para **administración parenteral extemporánea** (agua estéril para preparaciones inyectables).

- Obtenida por: destilación, ósmosis inversa o ultrafiltración
- Sin conservantes antimicrobianos
- Almacenada en contenedores unidos no >1 L
- Apirógena, transparente, incolora, insípida
- Almacenar: 5°C o 60-90 °C para evitar crecimiento de m.o.
- Requisitos de calidad en Farmacopea: alcalinidad, mat. orgánica, cloruros, residuo de evaporación, esterilidad, endotoxinas **<0,25UI/mL**

Tipos de agua: USP y Farmacopea Europea

USP

- Agua para inyección
- Agua estéril para inyección
- Agua purificada
- Agua bacteriostática para inyección
- Agua estéril para irrigación

F. Europea

- Agua para preparaciones inyectables a granel
- Agua esterilizada para preparaciones inyectables
- Agua purificada

Tipos de agua (USP)

- **Agua para inyección:**

Agua purificada por destilación u ósmosis inversa

Para preparaciones con esterilización terminal

Controles: endotoxinak...(monografía)

- **Agua estéril para inyección:**

Agua para inyección esterilizada, en envases de vidrio tipo I o II (vol. < 1 L)

Controles: endotoxinak, partículas, esterilidad...(monografía)

- **Agua bacteriostática para inyección:**

igual a la anterior (y con antimicrobianos) (recip.<30 mL)

Controles: endotoxinak, partículas, antimicrobianos...(monografía)

- **Agua purificada:** obtención por destilación, desionización, ósmosis inversa,..

- **Agua estéril para irrigación:** obtención por destilación, ósmosis inversa, .. (recip. > 1 L) “Uso sólo para irrigación”

Tipos de agua (FE)

- **Agua para preparaciones inyectables a granel:**

Agua purificada por destilación

Para preparaciones con esterilización terminal

Controles: endotoxinas...(monografía)

- **Agua estérilizada para preparaciones inyectables :**

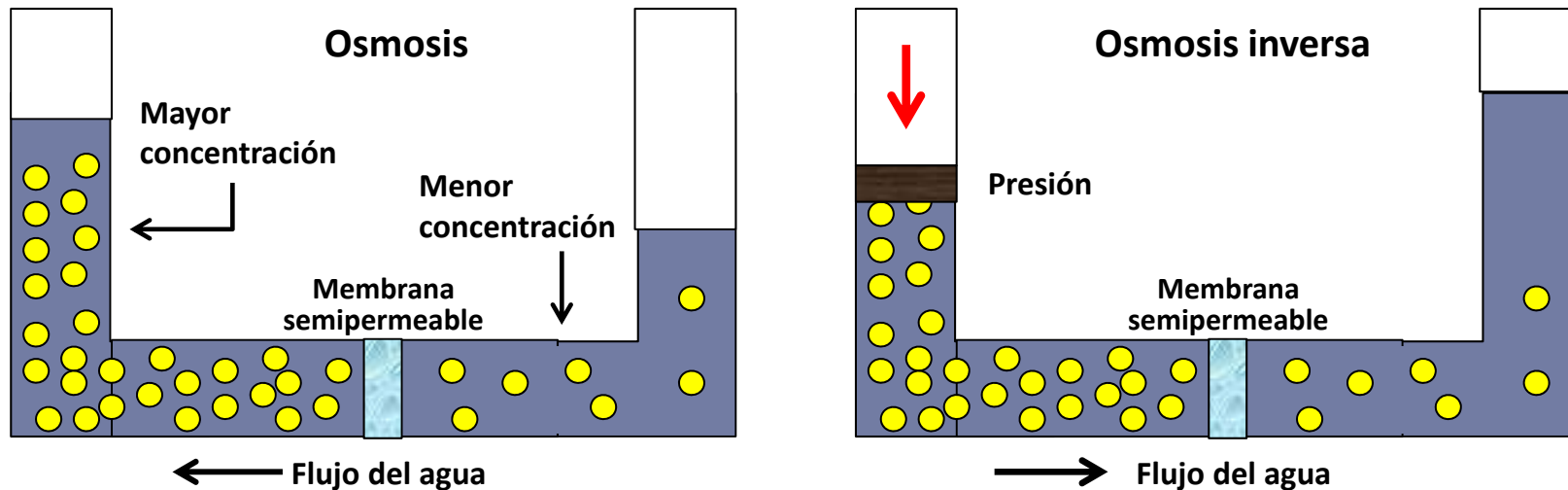
Agua para inyección esterilizada, envasada pero sin adición de sustancias adicionales

Controles: endotoxinas, partículas, esterilidad...(monografía)

- **Agua purificada:** obtención por destilación, desionización, ósmosis inversa,..

Proceso de purificación del agua: osmosis inversa

- Se realiza a través de membranas de poro muy fino
- Se hace pasar el agua en sentido inverso al fenómeno osmótico (a zonas menos concentradas)




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

Requisitos


- Ser atóxico, no irritante ni sensibilizante
- No poseer actividad farmacológica
- Viscosidad adecuada y fluido en un amplio rango de temperaturas
- No interferir en la acción farmacológica del p.a.
- Resistente a la esterilización

Propiedades a tener en cuenta

- Solubilidad y miscibilidad con agua  Hidrosolubles
Liposolubles
- Viscosidad → inyección dolorosa, difusión P.A.
- Pureza (posibles residuos del proceso de obtención)
- Inocuidad (ningún disolvente, excepto el agua, es atóxico e inocuo)


Otros vehículos de Inyectables

Hidromiscibles



- Etanol
- Glicerina
- Propilenglicol
- PEG
- Butilenglicol

No hidromiscibles (oleosos)



- Aceites vegetales: oliva, soja, algodón, sésamo
- Oleato de etilo
- Miristato de isopropilo
- Benzoato de bencilo

Vehículos hidromiscibles

(para > solubilidad, evitar hidrólisis)

- **Etanol**
- Aumenta la solubilidad de muchos fármacos
- Ayuda a conservar la formulación (bactericida)
- Inyección dolorosa
- Mezclas hidroalcohólicas: EtOH.< 20-25%

Vehículos hidromiscibles

- **Glicerina**

Diluida con agua y/o con alcohol, buen disolvente.

Irritante: < 5 % IV < 30 % IM

- **Propilenglicol**

Para solubilizar y estabilizar (bactericida)

Poco tóxico (hasta 60%)

Vias SC, IM

Sensación de quemazón

- **PEG**

Pm < 600 líquidos

Conc. < 50 %

Incompatible con parabenos y penicilina

- **Butilenglicol**

Intensidad y duración de acción de analgésicos

Vehículos oleosos

(fármacos liposolubles, efecto prolongado)

- **Aceites vegetales**

Oliva, soja, algodón, sésamo

- **Oleato de etilo**

Líquido aceitoso, insoluble en agua, viscosidad < aceite de oliva, fácilmente oxidable, no tapones de goma

- **Miristato de isopropilo**

Estable, poco tóxico, no oxidable

- **Benzoato de bencilo**

Insoluble en agua, miscible con alcohol y aceites. Disolvente de hormonas

Aceites vegetales: oliva, soja, algodón, sésamo

- Límpidos, neutros, no estar oxidados
- Cumplir especificaciones de Farmacopea : índices de acidez, de saponificación, de yodo, de peróxidos
- Evitar oxidación: envasar sin O₂, recipientes topacio
- No tóxicos
- Esterilización: 140 °C, 3 h ó 150-160 °C, 1 h
- Admón. mas dolorosa que el agua: vías IM y SC

Excipientes de inyectables

- Solubilizantes
- Reguladores de pH
- Isotonizantes
- Conservantes antimicrobianos
- Antioxidantes
- Otros

Excipientes de inyectables

- Sirven para mejorar la estabilidad y seguridad de la preparación
- Su adición debe estar justificada (No colorantes)

Requisitos:

- Pureza física y química
- Libres de pirógenos
- Atóxicos
- No irritantes
- Mantener su actividad durante el plazo de validez
- Compatibles con el resto de componentes

Solubilizantes

Para aumentar la solubilidad de p.a. poco solubles en agua

- **Cosolventes**

Glicerina, PEG, PG, sorbitol

- **Tensioactivos**

Tween 20, Tween 80, Pluronic 68, lecitina, derivados de sales biliares

- **Agentes complejantes**

Ciclodextrinas, PVP, CMC Na

Reguladores del pH

- NaOH, HCl
- Soluciones tampón

Isotonizantes

- NaCl, sacarosa, glucosa, manitol

Antioxidantes

- Reducen la oxidación de P.A. y excipientes
- Añadir sólo si son imprescindibles
- Utilizar la cantidad mínima para conseguir efecto antioxidante
- Controlar compatibilidad con componentes de la formulación
 - Ej. Sulfitos + epinefrina → precipitado
- Ensayo de eficacia en las condiciones de uso (en la fase de desarrollo galénico)
- Sulfitos: declaración obligatoria en etiqueta

Antioxidantes

Para preparaciones acuosas:

- Sulfito sódico (0,01-0,2 %) y bisulfito sódico (0,05-1 %)
- Acido ascórbico, ascorbato sódico y potásico (0,1-0,5%)
- Cisteína, monotioglicerol (0,1-0,5 %)
- Agentes quelantes: EDTA, ácido fosfórico, ácido cítrico y sus sales

Para preparaciones oleosas:

- Tocoferoles (α -tocoferol) (0,05-0,75 %)
- Butilhidroxianisol (BHA): < 0,02 %
- Butilhidroxitolueno (BHT) : < 0,01 %
- Galatos(Esteres del ác. gálico):< 0,01 %
- Palmitato de ascorbilo: (0,01-0,02 %)

Conservantes antimicrobianos

- Garantizan la seguridad y estabilidad microbiológica del producto
- Previenen el crecimiento de microorganismos
 - Si el preparado se esteriliza antes de su envasado definitivo
 - Para preparación en condiciones asépticas
 - Preparados multidosis (pueden contaminarse durante su uso)

No se añaden a preparados de volumen >15 mL, ni administrados al LCR

Conservantes antimicrobianos

- Amplio espectro de actividad
- Estables y eficaces en amplio margen de pH
- Estables frente a luz y T^a
- Solubilidad adecuada
- Compatibilidad con otros componentes y envases
- Coef. de reparto adecuado para conseguir concentración suficiente en fase acuosa de emulsiones
- No causar irritación, toxicidad o reacciones sensibilidad

Conservantes antimicrobianos

- Garantizan la seguridad y estabilidad microbiológica del producto

Conservante	Concentración (%)
Compuestos de amonio cuaternario Cloruro y Bromuro de benzalconio	0,01 - 0,025
Alcohol bencílico	0,75 - 2
Clorbutanol	0,5 - 0,55
Cresoles	0,16 - 0,3
Etanol	15 - 20
Parabenes	0,01 - 0,4

Características de los conservantes antimicrobianos

Conservante	pH ¹	G+ ²	G- ³	Hongos ⁴	C (% p/v)
Cloruro de benzalconio	4-10	+++	++	++	0,01-0,25
Alcohol bencílico	≤ 5	+++	+	+	1
Clorbutanol	≤ 4	+++	+++	++	0,3-0,5
Clorocresol	≤ 8,5	+++	++	+	0,1
Cresol	≤ 9	++	+	+	0,3
Etanol		+++	+++	++	15-20
Fenol	≤ 9	++	+	+	0,25-0,5
Feniletanol	≤ 7	++	+++	+	0,3-0,5
Sulfitos	≤ 4	+	+	++	0,1
Tiomersal	7-8	+++	++	++	0,002-0,01
Parabenos	3-9,5	++	+	++	0,01-0,4

(1) pH óptimo actividad; (2) actividad contra bacterias gram+, (3) gram - y (4) hongos;
 +++= activo; ++= moderadamente activo; += poco activo

Conservantes antimicrobianos

Factores que influyen en su eficacia

- Concentración
- Temperatura
- Coeficiente de reparto
- pH
- P.A., excipientes, envase
 - ↑↑ EDTA y cloruro de benzalconio, fenol, parabenos
 - ↑↑ antibioticos, alcoholes, azúcares y antioxidantes fenólicos
 - ↓↓ Tensioactivos no-ionicos (polisorbatos)

Conservantes antimicrobianos

Factores que influyen en su eficacia

CONCENTRACIÓN

Baja: efecto nulo

Intermedia: inhibe crecimiento de m.o.

Alta: bactericida

COEFICIENTE DE REPARTO

Hidrosolubilidad: Hace que lleguen a la membrana del m.o.

Liposolubilidad: Para poder penetrar a través de la barrera citoplasmática

Conservantes antimicrobianos

Factores que influyen en su eficacia

pH

Influye en la actividad y estabilidad

Los conservantes con grupos ionizables:

pH → Relación forma no ionizada/ionizada

Ej. ác. benzoico pKa: 4,2

pH= 4 → 60 % no disociado

pH=4,2 → 50 % no disociado

pH=6 → 1,5 % no disociado

Controles de conservantes antimicrobianos

Contenido

Eficacia del conservante (F.E. 5.1.3)

- La actividad antimicrobiana de la formulación en su envase definitivo se controla a lo largo de su periodo de validez (estudios de estabilidad)

Controles de conservantes antimicrobianos

Eficacia del conservante (F.E, 5.1.3)



Inocular m.o.
(10^5 - 10^6 m.o./g o mL de muestra)

Pseudomonas aeruginosa
Staphylococcus aureus
Candida albicans
Aspergillus niger

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

20-25°C , protegido de la luz

- Muestreo a $t = 0$ y a varios t (6h, 24h, 7d, 17d y 28 días)
- Recuento de m.o. vivos (UFC)
- Comprobar las especificaciones de Farmacopea (disminución del nº de m.o. en función del tiempo a partir del inóculo sembrado)

Otros excipientes de inyectables

- **Anestésicos locales:** alcohol bencílico, dibucaína, lidocaína, mepivacaína, procaína, prilocaína
- **Tensioactivos:** Tween 80, Span 80, dioctilsulfo-succinato Na, Pluronic® (tensioactivos no iónicos)
- **Viscosizantes:** derivados celulósicos (metilcelulosa, CMC)
- **Agentes de difusión:** (admon. SC, modifican permeabilidad del tejido conjuntivo) hipodermoclisis
enzimas hialuronidasa, tiomucasa (hidrolizan el ác. hialurónico y mucopolisacáridos)
- **Vasoconstrictores:** (para obtener acción local) epinefrina
- **Crioprotectores:** lactosa, trehalosa, glicina, NaCl, glicerol, dimetilsulfóxido

Material de los envases

- Compatible con los componentes de la formulación
- Cierre hermético
- Transparencia (visualizar partículas)
 - Ampollas (1-20 mL)
 - Viales y botellas (> 5 mL)
 - Bolsas
 - Jeringas precargadas



Con permiso de Robert Bosch GmbH.



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