

# **PRÁCTICA 6.- PREPARACIÓN DE UNA SOLUCIÓN INYECTABLE DE VITAMINA C**

## **INTRODUCCIÓN**

Los inyectables de vitamina C están constituidos por soluciones estériles de ascorbato sódico o de ácido ascórbico neutralizado mediante hidróxido, carbonato o bicarbonato sódico. Suelen presentarse en ampollas de 50, 100, 250, 500 mg y 1 g de principio activo.

Las soluciones acuosas de vitamina C se oxidan con facilidad. La alteración es particularmente rápida en medio alcalino. La intensidad de la descomposición se incrementa por acción de la luz, el calor y la presencia de agentes oxidantes e iones metálicos. De ahí que en la preparación de los inyectables de vitamina C debe tenerse en cuenta el pH de máxima estabilidad que sea compatible con una mínima acción dolorosa por las vías de administración, eliminación de agentes oxidantes y de metales pesados, etc...

## **Fórmula por 20 ml**

Vitamina C	1 g
Solución de bicarbonato sódico al 8%	10 ml
Bisulfito sódico	30 mg
EDTA disódico	10 mg
Agua bidestilada c.s.p.	20 ml

## **COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN**

Sustancia activa: Vitamina C o ácido ascórbico. Se utiliza en terapéutica para la prevención y tratamiento de estados carenciales de ácido ascórbico. Su déficit puede dar lugar a escorbuto. Por vía parenteral se recurre a su administración intramuscular o intravenosa. Su coeficiente de solubilidad en agua es de 300 mg/ml a 20°C. Da lugar a disoluciones de pH=3. Cuando se encuentra en disolución en presencia de oxígeno se oxida rápidamente transformándose en ácido dehidroascórbico, también activo que da color pardo amarillento a la disolución. Esta reacción es reversible pero, si se mantiene el ambiente oxidante continúa la reacción, formándose derivados inactivos. La velocidad a la que se produce esta oxidación aumenta al aumentar la temperatura y es mínima a valores de pH de 5,8 – 6,5 (pH de máxima estabilidad). Los iones metálicos,

fundamentalmente el  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$  actúan como catalizadores, acelerando la oxidación.

**Vehículo:** Agua bidestilada.

Se utiliza agua bidestilada para eliminar trazas de iones metálicos, hervida recientemente (para eliminar oxígeno disuelto) y enfriada a temperatura ambiente.

### **Coadyuvantes**

**Modificadores del pH:** se incorporan a la formulación para alcanzar el pH de máxima estabilidad de la sustancia activa. Además, en una administración intramuscular este aumento de pH disminuye la sensación dolorosa. Se emplea preferentemente el **bicarbonato sódico** que presenta las siguientes características:

1.- Su coeficiente de solubilidad en agua es de 90 mg/ml a 20 °C.

2.- Salifica parcialmente el ácido ascórbico produciéndose ascorbato sódico y  $\text{CO}_2$ . El ascorbato sódico presenta un coeficiente de solubilidad en agua mayor que el ácido ascórbico y el  $\text{CO}_2$  satura la solución desplazando el oxígeno que pudiera estar disuelto.

**Antioxidantes:** Son sustancias con un elevado potencial redox. En un ambiente cerrado (ampollas) se oxidan consumiendo todo el oxígeno presente. Normalmente, se emplea el **bisulfito sódico** a una concentración máxima de 0,15 %.

**Quelantes:** Forman complejos con los iones metálicos impidiendo su acción catalítica de las reacciones químicas. También potencian la acción de los antioxidantes. Normalmente se emplea **EDTA disódico** a una concentración del 0,01 al 0,075 %.

## **TÉCNICA DE ELABORACIÓN**

### **Lavado de ampollas:**

- Poner unos 200 mL de agua destilada en un vaso de precipitados de 500 mL e introducir las ampollas (6 por grupo) con el cuello boca abajo, de forma que el nivel de agua cubra unos dos tercios del cuerpo de las ampollas. (Las ampollas deben quedar sujetas unas con otras. Si se dispone de pocas ampollas, el vaso utilizado será de menor tamaño que el indicado).
- Calentar el conjunto al baño maría. La calefacción se mantiene hasta unos cinco minutos después de que empiecen a salir burbujas por la boca de las ampollas. (Con esta operación se está eliminando el aire que hay en el interior de éstas).

- Retirar del fuego y dejar enfriar. (El agua asciende por la boca de las ampollas y baña su interior).
- Sacar las ampollas del agua y sacudirlas para expulsar el agua, que arrastrará el polvo, las fibrillas, etc. que tuvieran las ampollas en su interior.

### **Preparación de la disolución**

Hervir y enfriar aproximadamente 100 ml de agua destilada y preparar con ella las siguientes disoluciones:

**Solución A:** Disolver 1 g de vitamina C en 10 ml de agua hervida y enfriada.

**Solución B:** Disolver 0,8 g de bicarbonato sódico en la cantidad necesaria de agua, hervida y enfriada, para obtener 10 ml de disolución.

A la solución de vitamina C (A) añadir, en pequeñas fracciones, la solución de bicarbonato sódico (B), hasta alcanzar un pH de 5,8-6,5. A continuación añadir el bisulfito sódico, el EDTA disódico y completar hasta 20 ml con agua hervida y enfriada.

### **Filtrado de la disolución**

Una vez preparada la solución inyectable de vitamina C se filtra.

### **Llenado de ampollas**

La solución inyectable se dosifica en ampollas de 2 ml (6 ampollas cada grupo), utilizando una jeringa con aguja. Se debe cuidar de no mojar el cuello de la ampolla para evitar la carbonización de la vitamina C durante el proceso de cerrado posterior.

### **Cerrado de ampollas**

Se coloca la ampolla de pie o ligeramente inclinada y se acerca al cuello de la misma el dardo fino del soplete. Se gira la ampolla continuamente y cuando el vidrio está blando y la parte superior del cuello está a punto de caer, se estira rápidamente con una pinza, sin salirse de la llama; se fundirá la punta y cerrará con un espesor de pared lo suficientemente resistente.

### **Esterilización**

La esterilización se realiza por calor, en autoclave, a 121 °C durante 20 minutos.

## **ENSAYOS DE INYECTABLES**

### **Volumen de disolución en la ampolla (Pharmaceutical Dosage forms: Injections, pag 2218 USP 25)**

El volumen de disolución nunca debe ser menor que el volumen indicado para esa ampolla. Se recomienda un exceso de volumen de 0,15 ml en las ampollas de 2 ml y 0,30 ml en las ampollas de 5 ml.

### **Vacío óptico (Particulate matter in injections, pag 2046, USP 25)**

No deben existir partículas extrañas en suspensión, salvo que se trate de partículas de gas.

### **Esterilidad (Sterility tests, pag 1878, USP25)**

No debe detectarse crecimiento microbiano.

### **Control de estanqueidad**

Con el fin de garantizar el cierre hermético de las ampollas, se procede a realizar un control de estanqueidad. Para ello, las ampollas todavía calientes por la esterilización, se sumergen en una solución fría de azul de metileno al 0,5 %. Por el enfriamiento se forma un vacío en las ampollas y la solución azul entrará en todas aquellas que no estén perfectamente cerradas.

### **Contenido en principio activo**

La cantidad de vitamina C por ml de disolución se debe ajustar a lo especificado en la formulación.

Transferir a un matraz de 100 ml un volumen exactamente medido de la disolución a valorar, equivalente aprox. a 50 mg de ácido ascórbico. Añadir 20 ml de la solución ácidos metafosfórico-acético, diluir con agua a volumen y mezclar.

Medir con precisión un volumen de la dilución anterior, equivalente a unos 2 mg de ácido ascórbico, en un vaso de 50 ml, añadir 5 ml de la disolución de ácidos metafosfórico-acético y valorar con solución estándar diclorofenol-indofenol hasta que el color rosado persista al menos durante 5 segundos.

Calcular el contenido en ácido ascórbico por ml de inyección.

7,61 ml de solución estándar de diclorofenol-indofenol equivalen a 1 mg de ácido ascórbico.

Preparación de la solución de ácidos metafosfórico-acético

Disolver 1,5 g de ácido metafosfórico en 4 ml de ácido acético glacial y suficiente agua hasta un volumen total de 50 ml. Almacenar en lugar fresco y utilizar antes de transcurridos 2 días.

**RESULTADOS**