

Equivalencias de los tipos de agua para uso farmacéutico descritos en la Real Farmacopéa Española (REF) y en la United State Pharmacopeia (USP).

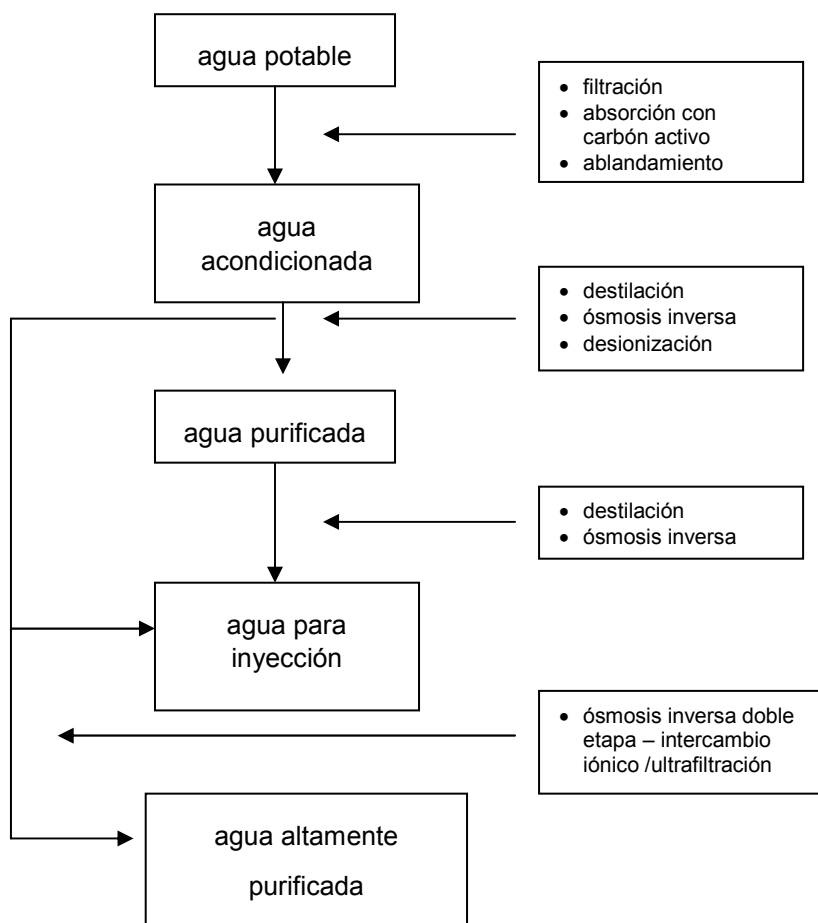
RFE 3ª edición	USP 30 ed
agua purificada	purified water
Agua altamente purificada	
agua para preparaciones inyectables	water for injection
agua para preparaciones inyectables a granel	
agua esterilizada para preparaciones inyectables	
agua para dilución de soluciones concentradas de hemodiálisis	
	sterile water for injection
	sterile purified water
	sterile water for inhalation
	sterile water for irrigation
	Bacteriostatic water for injection

Tabla 1

Especificaciones del agua para preparaciones inyectables		
parámetros	RFE 3ª Ed	USP 30
pH	5,0 – 7,0	5,0 – 7,0
substancias oxidables	negativo	negativo
cloruros	negativo	negativo
nitratos	< 0,2 ppm	
sulfatos	negativo	negativo
aluminio	< 0,1 ppm	
amonio	< 0,2 ppm	< 0,3 ppm
calcio y magnesio	negativo	negativo
dióxido de carbono	-	negativo
metales pesados	< 0,1 ppm	negativo
residuos por evaporación	< 0,001 %	< 0,001 %
conductividad	Ver procedimiento	Ver procedimiento
carbono orgánico total	< 0,5 mg/ml	ver texto
contaminación bacteriana	< 100/ml	< 100/ml
endotoxinas bacterianas	< 0,25/ml	-

Tabla 2

Preparación de los distintos tipos de agua para uso farmacéutico según la RFE 3ª Ed.



Preparación de los distintos tipos de agua para uso farmacéutico según la USP 30

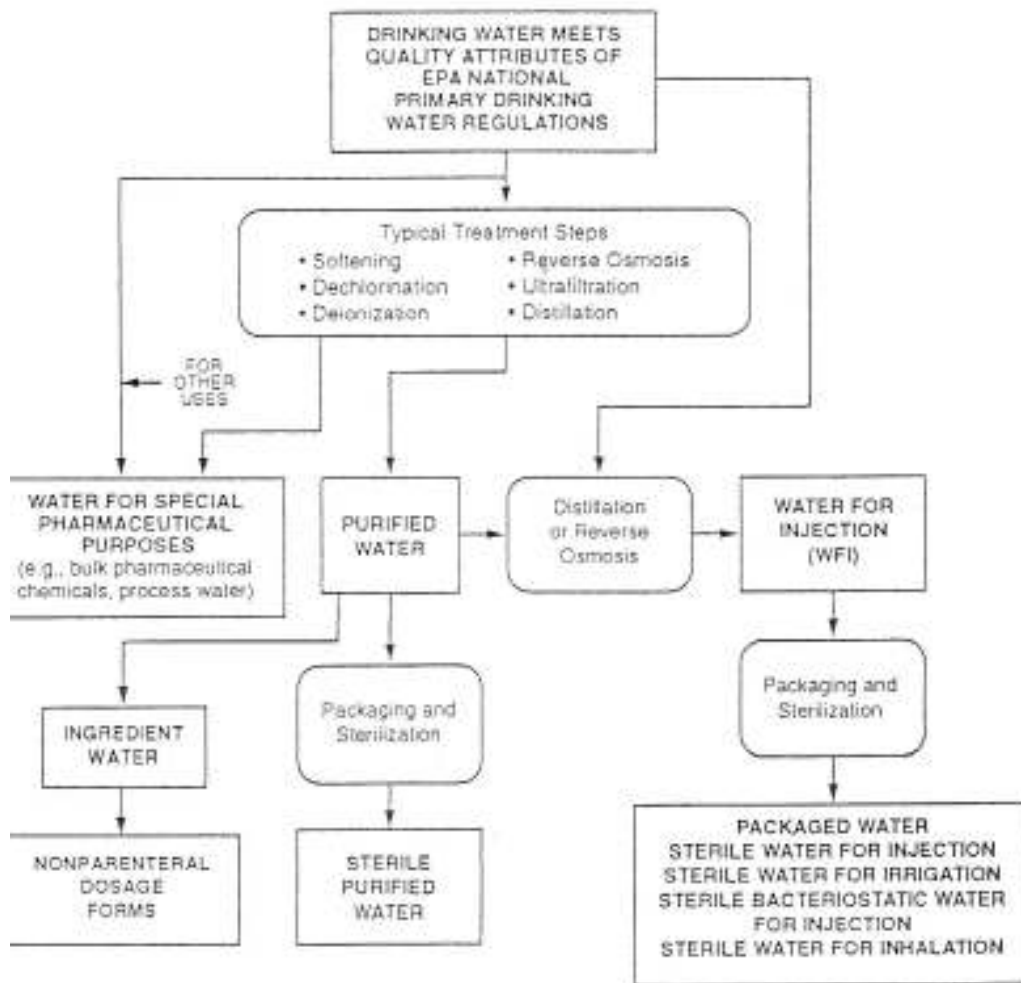


FIG. 1. Water for pharmaceutical purposes (USP/PP). (Courtesy of PhRMA Water Quality Committee.)

Agua purificada: Temperatura y requisitos de conductividad

Temperatura (°C)	Conductividad ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)
0	2,4
10	3,6
20	4,3
25	5,1
30	5,4
40	6,5
50	7,1
60	8,1
70	9,1
75	9,7
80	9,7
90	9,7
100	10,2

Tabla 1.1.

Agua altamente purificada/Agua para preparaciones inyectables a granel

Etapla 1- Temperatura y requisitos de conductividad (para medidas de conductividad no compensadas en temperatura)

Temperatura (°C)	Conductividad ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)	Temperatura (°C)	Conductividad ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)
0	0,6	55	2,1
5	0,8	60	2,2
10	0,9	65	2,4
15	1,0	70	2,5
20	1,1	75	2,7
25	1,3	80	2,7
30	1,4	85	2,7
35	1,5	90	2,7
40	1,7	95	2,9
45	1,8	100	3,1
50	1,9		

Tabla 1.2.

Etapla 3- pH y requisitos de conductividad (para muestras equilibradas en temperatura y con relación a la atmósfera)

pH	Conductividad ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)	pH	Conductividad ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)
5,0	4,7	6,1	2,4
5,1	4,1	6,2	2,5
5,2	3,6	6,3	2,4
5,3	3,3	6,4	2,3
5,4	3,0	6,5	2,2
5,5	2,8	6,6	2,1
5,6	2,6	6,7	2,6
5,7	2,5	6,8	3,1
5,8	2,4	6,9	3,8
5,9	2,4	7,0	4,6
6,0	2,4		

Tabla 1.3.

Agua purificada

Agua destinada a la preparación de medicamentos que no deben ser necesariamente estériles ni estén exentos de pirógenos.

- Agua purificada a granel: Se prepara por destilación, por intercambio iónico, por ósmosis inversa o por cualquier otro procedimiento adecuado, a partir de agua que satisface las normativas sobre agua destinada al consumo humano reguladas por la autoridad competente.
- Agua purificada envasada: Es agua purificada a granel que se envasa y conserva en condiciones que aseguren la calidad microbiológica requerida. Está exenta de sustancias añadidas.

Agua altamente purificada

Agua destinada a la preparación de medicamentos cuando se necesita agua de alta calidad biológica (purificación y separación final de ciertos fármacos biotecnológicos, cultivos celulares, etc), excepto cuando se requiere agua para preparaciones inyectables.

Esta agua se obtiene a partir de agua que satisface las normativas sobre agua destinada al consumo humano regulada por la autoridad competente. Los métodos de producción actuales incluyen, por ejemplo, la ósmosis inversa de doble paso acoplada a otras técnicas como la ultrafiltración y la desionización.

Agua para preparaciones inyectables

Agua destinada a la preparación de medicamentos para administración parenteral cuando se usa como vehículo (agua para preparaciones inyectables a granel) y para disolver o diluir sustancias o preparaciones para la administración parenteral (agua esterilizada para preparaciones inyectables). En función del uso inmediato de dicha agua, la RFE distingue dos tipos:

- Agua para preparaciones inyectables a granel: Se obtiene a partir de agua que satisface las normativas sobre agua destinada al consumo humano regulada por la autoridad competente o a partir de agua purificada por destilación en un aparato en el que las partes en contacto con el agua son de vidrio neutro, de cuarzo o de un metal adecuado.
- Agua esterilizada para preparaciones inyectables: Es agua para preparaciones inyectables a granel distribuida en envases adecuados, cerrados y esterilizados por calor en condiciones tales que el producto siga cumpliendo el ensayo de endotoxinas bacterianas. Además está exenta de sustancias añadidas. Cada envase contiene una cantidad de agua para preparaciones inyectables suficiente como para suministrar el volumen nominal.

Agua para dilución de disoluciones concentradas para hemodiálisis

Se trata de una monografía incluida en la RFE a título informativo y no de obligado cumplimiento.

Se obtiene a partir de agua potable por destilación, por ósmosis inversa, por intercambio iónico o por cualquier otro método adecuado. Las condiciones de preparación, transferencia y conservación se diseñan para minimizar el riesgo de contaminación química y microbiana.

Cuando no se dispone de agua obtenida por uno de los métodos citados anteriormente, puede emplearse agua potable para la diálisis a domicilio. En estos casos es necesario tener en cuenta su composición química, y proceder a los ajustes necesarios del contenido iónico. También hay que prestar atención a la posible presencia de residuos procedentes del tratamiento del agua (por ejemplo, cloraminas) y de hidrocarburos halogenados volátiles.

ESPECIFICACIONES DEL AGUA PARA USO FARMACÉUTICO

Los requisitos que deben cumplir los distintos tipos de agua se clasifican en físico-químicos, químicos y biológicos (ver tabla 2)

A destacar los Ensayos de Conductividad y carbono orgánico total.

Ensayo de Conductividad

- Agua purificada a granel: El agua a examinar satisface los requisitos exigidos si la conductividad medida a la temperatura registrada no es mayor que el valor indicado en la tabla 1.1.
- Agua altamente purificada: En este caso se sigue el siguiente procedimiento que consta de tres etapas:

Etapla 1.

1. Medir la conductividad y la temperatura
2. En la tabla 1.2. buscar el valor de temperatura más próximo y no superior al de la temperatura medida. El valor de la conductividad correspondiente es el límite a esa temperatura.
3. Si la conductividad medida no es mayor que el valor tabulado, el agua satisface el ensayo. Si la conductividad es mayor, pasar a la etapa 2.

Etapla 2.

4. Transferir 100 ml o más de agua a un envase adecuado, agitar y equilibrar a una temperatura de $25 \pm 1^\circ\text{C}$ y saturar con dióxido de carbono a la presión atmosférica. Se registra los valores de conductividad hasta que se equilibre con variaciones inferiores a $0,1 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ durante 5 min, anotar la conductividad.
5. Si la conductividad no es superior a $2,1 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$, el agua satisface el ensayo; si no es así, pasar a la etapa 3.

Etapla 3.

6. Se lleva a cabo antes de transcurrir 5 min de finalizar la etapa 2, manteniendo la temperatura a $25 \pm 1^\circ\text{C}$. Se añade una disolución saturada de cloruro potásico recién preparada y se determina el pH con una precisión de 0,1.
7. Con ayuda de la tabla 1.3, se determina el límite de conductividad que corresponde al pH medido en el paso anterior. Si la conductividad medida en el paso 4 de la etapa 2 no es superior al valor de la conductividad para el pH determinado, el agua satisface el ensayo. Si la conductividad medida es superior a este valor o si el pH está fuera del intervalo 5,0-7,0, el agua no satisface el ensayo.

- Agua para preparaciones inyectables a granel: Idem al ensayo para el agua altamente purificada.

Carbono orgánico total (COT)

El contenido de COT para el agua purificada, para el agua altamente purificada y para el agua para preparaciones inyectables puede ser como máximo 0,5 mg/ml.

La determinación del COT es una medida indirecta de las sustancias orgánicas presentes en el agua destinada para uso farmacéutico.

El agua para la determinación del COT debe cumplir con las siguientes especificaciones:

- Conductividad $< 0,1 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ a 25°C.
- COT $< 0,1$ mg/ml.

En el caso del agua purificada a granel se puede realizar de forma alternativa al ensayo del COT, el ensayo de sustancias oxidables: a 100 ml de la sustancia examinar, añadir 10 ml de ácido sulfúrico y 0,1 ml de permanganato potásico 0,02 M y calentar a ebullición durante 5 min; la disolución mantiene un color rosa débil.

Preparación del agua para uso farmacéutico

Consta de tres etapas:

- 1.- Acondicionamiento del agua potable
- 2.- Preparación de agua purificada
- 3.- Preparación de agua para inyección

PROCEDIMIENTOS DE PURIFICACIÓN DEL AGUA

- Destilación
- Ósmosis inversa
- Intercambio iónico

TECNICAS DE SOLUBILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS

- Modificación del pH
- Formación de Sales
- Formación de promedicamentos
- Formación de complejos
- Dispersiones micelares
- Uso de co-disolventes

DISOLVENTES HIDROINMISCIBLES

- Aceites vegetales (maíz, algodón, cacahuete, soja, girasol, sésamo)
- Mygliol
- Miristato de isopropilo
- Oleato de etilo
- Benzoato de bencilo

Tabla 2. Esteroides administrados como disoluciones inyectables oleosas (USP 23)

Fármaco	Disolvente
estradiol, ciprionato	oleoso, no especificado
estradiol, valerato	aceite vegetal
estrona, base	oleoso, no especificado
nandrolona, decanoato	aceite de sésamo
nandrolona, fenpropionato	oleoso, no especificado
testosterona, cipionato(1)	aceite vegetal
testoterona enantato	aceite vegetal
testoterona propionato	aceite vegetal

(1) 3-ciclopenten-propanoico

Co-Disolventes

Consideraciones generales

- a. El empleo de co-disolvente tiene por finalidad principal reducir la polaridad de la mezcla agua – co-disolvente y así facilitar la solubilización del fármaco.
- b. Su uso como único disolvente en la formulación está limitado por su toxicidad sistémica; además, suelen ser muy viscosos y la tonicidad de la disolución muy alta.
- c. La reducción de la constante dieléctrica de la mezcla agua-co-disolvente puede dar lugar tanto a la estabilización como a la inestabilización del fármaco,

dependiendo de la carga de las moléculas reaccionantes (ver Estabilidad de los Medicamentos).

- d. Los co-disolventes se utilizan con frecuencia junto con otras técnicas de solubilización (control del pH, empleo de tensioactivos, ciclodextrinas, etc).

DISOLVENTES HIDROMISCIBLES

- Etanol
- Polioles de bajo peso molecular
 - Glicerina
 - Propilenglicol
 - 1,3 Butanodiol
- Macrogoles: PEG 200, PEG 400 y PEG 600
- Lactato de etilo
- Dimetilacetamida
- Glicofurol

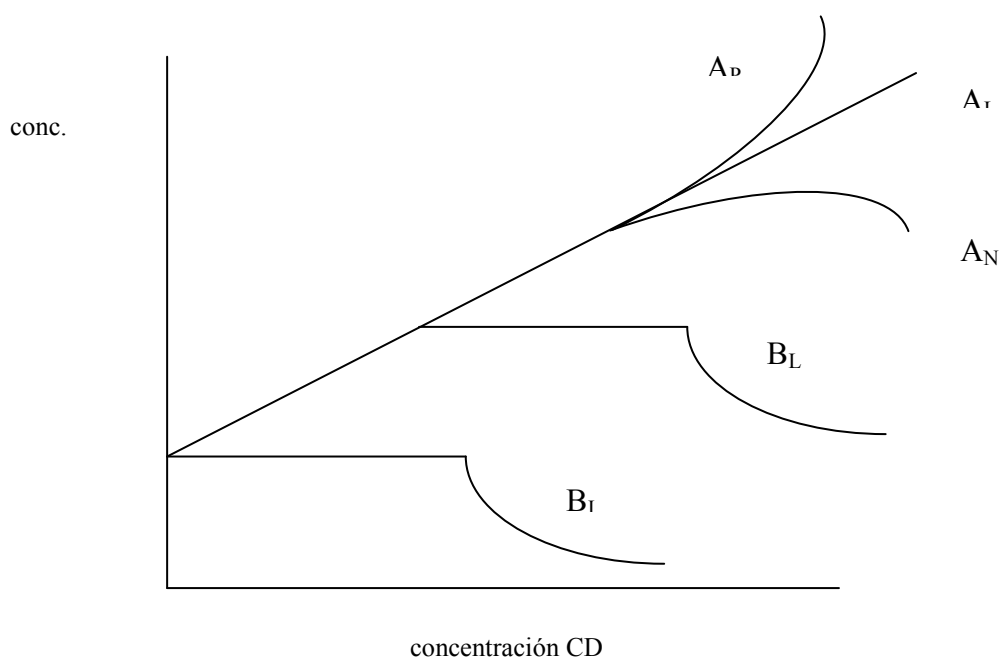
TEORÍA DE LA CO-DISOLUCIÓN

Existen dos explicaciones teóricas para explicar el aumento de la solubilidad por la adición de un co-disolvente:

- a) Los co-disolventes poseen grupos químicos que actúan como donantes o receptores en la formación de puentes de hidrógeno, permitiendo su miscibilidad con el agua. La región no polar del co-disolvente interacciona con las moléculas de agua reduciendo la fuerza intermolecular del agua y su capacidad de autoasociación, facilitando la solubilización de sustancias no polares.
- b) La parte no polar de la molécula de co-disolvente facilita la solubilización de sustancias no polares. Esta teoría está avalada por la reducción de la solubilidad de compuestos polares como son los aminoácidos.

SOLUBILIZACIÓN POR COMPLEJACIÓN

Diagrama de fases de solubilidad de complejos substrato-ligando



Interpretación del diagrama de fases de solubilidad de complejos substrato-ligando

Tipo	Sub-tipo	Comentarios
A	AL	Formación complejos solubles tipo SML
	AP	Desviación positiva del sub-tipo L; es común que aparezca a altas concentración de substrato y ligando; característica de la formación de complejos tipos SL2, SL3, etc.
	AN	Desviación negativa del sub-tipo L. Difícil de interpretar; la desviación negativa suele deberse a cambios en la constante dieléctrica del medio o la autoasociación del ligando.
B	BL	Formación de complejo soluble de solubilidad limitada; a concentraciones altas del ligando suele aparecer una desviación negativa.
	BI	Formación de un complejo insoluble.

Ciclodextrinas

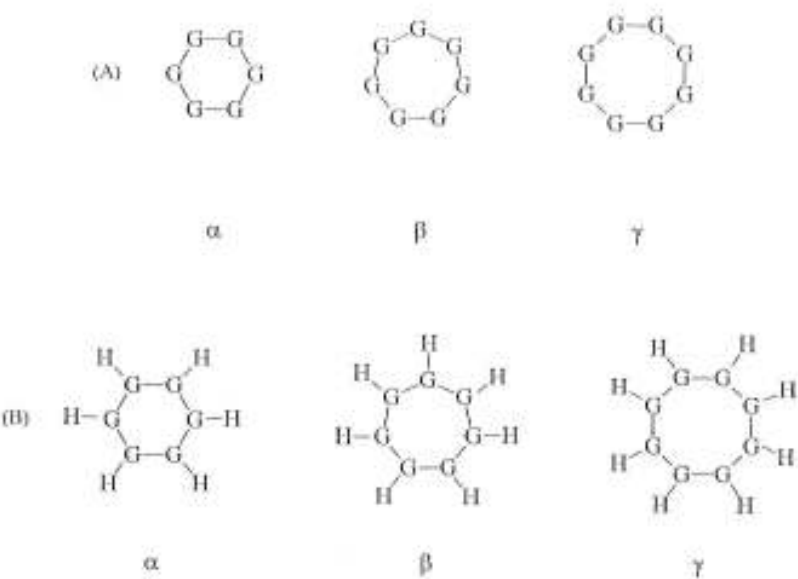


FIG. 25. A: Naturally occurring α , β , and γ cyclodextrins, and B: modified α , β , and γ cyclodextrins.

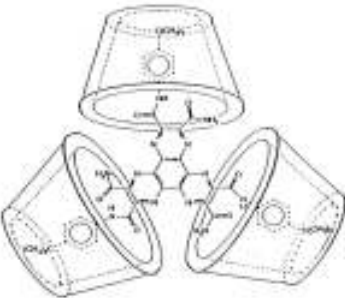
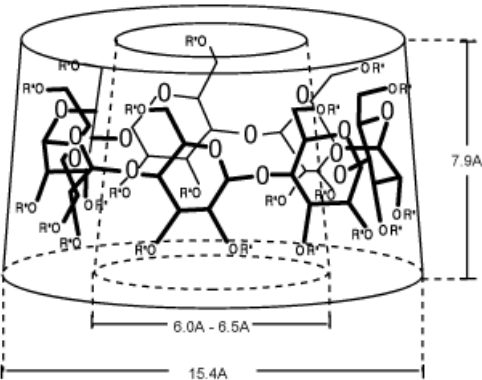


FIG. 26. Model of the complexation of three modified β -cyclodextrins with a tri(p-nitrobenzyl)phosphazene compound. (From Ballmann and Czernik [11].)

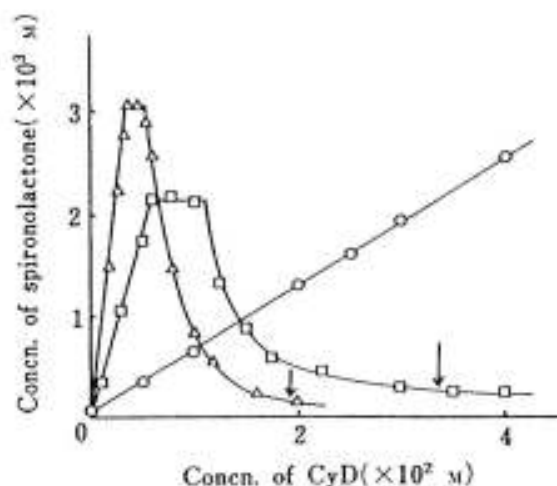


FIG. 27. Solubility of spironolactone as a function of cyclodextrin and concentration; $\circ$, α -cyclodextrin; $\square$, β -cyclodextrin; Δ , γ -cyclodextrin. (From Seo et al. [14].)

La concentración total de ciclodextrina depende de su propia solubilidad; la concentración máxima que se pueden alcanzar con las CD naturales es alrededor de 15 mM/L; con las derivadas de β CD puede llegarse hasta los 100 mM/L.

TABLE 16 Apparent Stability Constants of Complexes of α -, β -, and γ -Cyclodextrins (CD)

Solute	α -CD	β -CD	γ -CD	Ref.
Acetohexamide	50	700		12
Benzaldehyde	30	120	15	12
Butyl <i>p</i> -aminobenzoate	590	1620		12
Chlofibrate	400	1350	110	12
d-Camphor	110	380		12
d-Limonene	880	2230		12
Diazepam	25	220	120	12
Ethotoin	12	37		12
Ethyl <i>p</i> -aminobenzoate	290	500		12
Fludiazepam	30	220	190	12
Flufenamic acid	60	13		12
l-Menthol	250	3850		12
Lorazepam	27	320	140	12
Menadione	35	100		12
Methyl parathion	5.2	1.9	5.5	13
Methyl <i>p</i> -aminobenzoate	740	230		12
Nitrazepam	30	130	30	10
Paraoxin	12	8.4	9.2	13
Parathion	1.7	3.5	8.1	13
Phenobarbital	30	1400	110	10
Phenobarbital	170	1830		12
Phenytoin	90	1120		12
Propyl <i>p</i> -aminobenzoate	380	780		12
Proscillaridin	110	4200	4900	12
Prostaglandin E1	1430	1700	530	12
Spironolactone	960	27,500	7660	12
Sulfaphenazole	10	230		12
Sulfisomizole	32	760	70	12
Thiopental	280	2400		12
Tolbutamide	70	320		12
Vitamin K ₃	40	190	110	10

Mecanismos de la formación de complejos fármaco-CD

La información disponible señala la presencia de más de un mecanismo dependiendo de las características de fármaco, particularmente su polaridad e ionización. Los hechos más relevantes son:

- a) La formación de complejos fármaco-CD ocurren con una variación de entalpía negativa e importante (de -10 a -60 kJ/mol) y una variación de entropía que puede ser negativa o positiva. Este hecho excluye en principio que la formación del complejo sea debido a una interacción hidrófoba, ya que esta tiene lugar con una variación de entalpía pequeña pero positiva y con variación de entropía elevada y positiva.
- b) Cuando se analizan datos de numerosos fármacos se observa el fenómeno conocido como compensación entalpía – entropía (la entalpía y la entropía están correlacionadas negativamente). Este fenómeno está asociado a la intervención del agua en el mecanismo de formación del complejo.
- c) Los dos puntos anteriores sugieren que el mecanismo más general de formación de los complejos es el desplazamiento del agua de la cavidad de la ciclodextrina por la porción hidrófoba del fármaco. En casos concretos se ha documentado la interacción hidrofóbica como el mecanismo de la formación del complejo.

No se dispone de un modelo que permita predecir la constante de equilibrio entre los fármacos y las ciclodextrinas.

Aplicaciones de las ciclodextrinas

Las aplicaciones de las CD estuvieron restringidas en un principio por su elevado coste. En la actualidad se han registrado más de 1000 patentes sobre medicamentos que incluyen CD, de los cuales se han comercializado más de una docena.

- Solubilización de fármacos para administración endovenosa (por ejemplo, PGE1 / α -CD) y oral (ejemplo, piroxicam / β -CD).
- Incorporación de complejos fármaco – CD en formas sólidas de administración oral (comprimidos, comprimidos sublinguales, cápsulas, etc) para aumentar la solubilidad y la biodisponibilidad. Ejemplos: piroxicam / β -CD en comprimidos, clordiazepóxido / β -CD comprimidos.
- Transformación de esencias y aceites en productos sólidos.