



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO DE LA EFECTIVIDAD DEL SISTEMA DE
CONSERVACION EN FORMULACIONES LIQUIDAS
DE USO ORAL

T E S I S
QUE PARA OBTENER
EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
PRESENTA
MARIA DE JESUS SALGADO GUTIERREZ

MEXICO, D. F.

1983



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	PAG.
I. INTRODUCCION	1
II. GENERALIDADES	4
1. Formas Farmacéuticas Líquidas Orales	4
2. Desarrollo de Formulaciones	6
3. Consideraciones Biofarmacéuticas	9
4. Formulación	11
5. Conservación	15
5 a. Agentes Conservadores	20
5 b. Modo de acción de los conservadores sobre microorganismos	23
5 c. Factores que afectan la actividad de los conservadores	24
III. MONOGRAFIAS	28
IV. PARTE EXPERIMENTAL	38
V. RESULTADOS	51
VI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	75
VII. CONCLUSIONES	81
VIII. BIBLIOGRAFIA	83

I. INTRODUCCION

En las últimas décadas se ha venido observando la necesidad de controlar el contenido microbiano de productos farmacéuticos que se expenden al público en forma no estéril, ya que la contaminación microbiana además de ser un peligro para la estabilidad del producto, pueden afectar la salud del consumidor.

Hoy en día se tiene como norma oficial hacer pruebas para conocer la efectividad de los conservadores usados en productos estériles como son: oftálmicos y parenterales; pero también es importante determinar la efectividad de los sistemas conservadores que se usan en productos donde no es obligatorio realizar dichas pruebas, puesto que también son susceptibles a la contaminación microbiana.

Los productos líquidos orales al igual que todas las demás formas farmacéuticas, deben fabricarse siguiendo las buenas prácticas de manufactura para obtener productos libres de contaminación, deben contener un sistema de conservación apropiado para mantenerse así durante el período de almacenamiento y administración del producto.

Si hacemos una revisión de los conservadores utilizados comúnmente en formulaciones líquidas orales, nos podemos dar cuenta de que la mayoría tiene una toxicidad relativamente alta por esto se busca una sustancia o una mezcla de sustancias con potente actividad antimicrobiana y que su toxicidad sea baja.

El propósito del presente trabajo es encontrar la metodología más adecuada para conocer la eficacia del sistema conservador presente en cualquier tipo de formulación líquida oral y probar con ese método diferentes conservadores.

Se sabe que el pH del medio puede favorecer o limitar el crecimiento de los microorganismos y que a cada microorganismo se le puede asignar un pH óptimo para su máximo crecimiento, por esto en el presente trabajo se prueban diferentes grados de acidez y alcalinidad para observar el efecto que se provoca tanto en el microorganismo como en la efectividad de cada conservador.

La evaluación de la efectividad del sistema conservador se realiza por medio de la prueba de rete al conservador que se encuentra descrita en la farmacopea de los E.U.A., la cual

es utilizada exclusivamente para productos que se expenden al público en forma estéril.

En la prueba se utilizan cinco especies diferentes de microorganismos que incluyen tres bacterias, una levadura y un hongo. El período de tiempo en que se lleva a cabo la prueba es de 28 días.

II. GENERALIDADES

1. Formas Farmacéuticas Líquidas Orales

Clasificación y Definiciones

Dentro de las formas farmacéuticas líquidas se encuentran los preparados líquidos destinados a ser administrados en forma oral, los cuales a su vez comprenden: Soluciones (acuosas y no acuosas), Suspensiones y Emulsiones que pueden ser preparados disolviendo el ingrediente (s) activo en un solvente, suspendiendo en un medio apropiado, o por incorporación del agente medicinal en una de las dos fases de un sistema agua y aceite.

Una solución es una mezcla homogénea de especies químicas preparada por disolución de un sólido, líquido o gas en otro líquido y representa un grupo de preparaciones en las cuales las moléculas del solvente o sustancia disuelta están dispersas entre las del líquido o solvente. Las soluciones pueden ser clasificadas en base a sus propiedades físicas o químicas, método de preparación, uso, estado físico y número de ingredientes.

Las soluciones que son dulces o viscosas incluyen jarabes, mieles, mucilagos y geles. Las sustancias básicas que

dan cuerpo a estas preparaciones son azúcares, polioles o polisacáridos.

Aquellas soluciones compuestas principalmente de alcohol y agua donde se disuelve el principio activo y sustancias saborizantes se conocen como elíxires.

Las suspensiones son preparados de fármacos finamente divididos que se suspenden en algún vehículo líquido mezclado con agentes suspensores. Estas suspensiones son sistemas heterogéneos formados por dos fases: una continua o externa, la cual es generalmente líquida o semisólida, y la fase dispersa o interna, la cual es insoluble en el vehículo y debe estar dispersa en la fase continua.

Una emulsión es un sistema de dos fases en el cual un líquido es dispersado en forma de pequeñas gotitas en otro líquido. El líquido dispersado se conoce como fase interna o discontinua y el medio de dispersión se conoce como fase externa o continua.

Ventajas y Desventajas

En general, la estabilidad del ingrediente activo en el producto final es de primera consideración. Se sabe que generalmente un fármaco es menos estable en solución que en una

forma farmacéutica sólida, sin embargo los fármacos son mejor absorbidos en el siguiente orden: en solución; en suspensión; a partir de formulaciones sólidas.

Otra de las ventajas de las formas farmacéuticas líquidas orales es la facilidad de administración en aquellos individuos que tienen dificultad para ingerir sólidos.

Las suspensiones son adecuadas cuando se tiene un principio activo que es inestable en solución o simplemente es insoluble, teniendo como ventaja que pueden enmascarar sabores indeseables de fármacos en solución.

En los elixires la adición de alcohol puede incrementar el poder solvente para algunos fármacos y enmascarar sabores, a menudo se emplean para producir el efecto de cosolvencia.

Si se quiere administrar una mezcla uniforme de dos líquidos inmiscibles se puede recurrir a una emulsión que oralmente tiene como ventaja que se pueden administrar fármacos livosolubles que al emulsificarlos presentan mejor absorción intestinal.

2. Desarrollo de Formulaciones

Preformulación

El desarrollo de un nuevo medicamento implica realizar una serie de estudios de cuyos resultados se va a obtener la información necesaria para la fabricación de un producto estable, efectivo y seguro. Estos estudios en sí forman parte de una de las etapas del Desarrollo de Medicamentos conocida como "Preformulación", la que se define como: Proceso de optimización de un medicamento a través de la determinación de los factores físicos y químicos de cada uno de los ingredientes de la formulación.

Los estudios de preformulación usualmente se inician después de que un compuesto muestra suficiente actividad que amerite pruebas posteriores en humanos.

Una vez que se tiene un principio activo, se le determinan primeramente sus propiedades físicas y químicas como son: formas polimórficas, pH de máxima estabilidad, solubilidad, coeficiente de partición, composición química, así como su perfil de estabilidad y posibles interacciones con excipientes.

Dentro de estos estudios es de suma importancia diseñar e identificar todos aquellos factores que pueden causar una alteración en la estabilidad del medicamento como son:

incompatibilidades, calor, luz, oxígeno, humedad, pH, contaminación microbiana, etc., que además de ayudarnos a seleccionar la forma farmacéutica del producto nos van a proporcionar información acerca del envase más apropiado para el mismo.

En la fase líquida, la incompatibilidad más frecuente es la provocada por la naturaleza del medio en relación sin duda, a las características de los demás integrantes de la fórmula. Cuando se tiene una mezcla de solventes, no debe descartarse una eventual separación de fases.

En una suspensión se tienen diferentes macromoléculas que pese a su aparente inercia química pueden unirse a los principios activos disminuyendo su biodisponibilidad, por otro lado, las uniones que se registran entre las macromoléculas y ciertos conservadores constituyen causa frecuente de contaminación microbiológica y, por lo tanto, de una defectuosa conservación. De la misma manera pueden originarse incompatibilidades físicas debido a macromoléculas que se traducen en separación de fases.

Para evitar las incompatibilidades es necesario hacer una revisión detallada de cada uno de los excipientes usados

en la fórmula, hacer pruebas para elegir el mejor procedimiento de fabricación de la fórmula escogida.

Cuando se trata de una forma farmacéutica líquida se puede establecer un estudio cinético a diferentes temperaturas. Se selecciona el solvente o sistema amortiguador apropiado, las temperaturas de prueba, la presencia o ausencia de oxígeno y otras condiciones ambientales. Con los datos obtenidos se hace una gráfica de Arrhenius para determinar la estabilidad a temperatura ambiente, el pH óptimo, la necesidad de agentes antioxidante o la necesidad de protección de la luz.

Los datos obtenidos en los estudios mencionados son integrados a resultados obtenidos de estudios farmacológicos y bioquímicos realizados previamente en animales vivos, donde se determinan parámetros como son: absorción, metabolismo, niveles sanguíneos, unión a proteínas, distribución y eliminación, para proporcionar la mayor información que nos ayude a seleccionar la forma farmacéutica óptima.

3. Consideraciones Biofarmacéuticas

La forma de dosificación en la cual un fármaco es administrado y sus propiedades, a menudo tienen una profunda influencia sobre el proceso de absorción y biodisponibilidad del principio activo. Se puede decir que la biodisponibilidad de un fármaco, decrece en el siguiente orden: soluciones > suspensiones > cápsulas > tabletas > grageas, etc.

Los fármacos son absorbidos rápidamente en el tracto gastrointestinal cuando son administrados como soluciones acuosas. La absorción de un fármaco en un solvente no acuoso que es miscible con los fluidos biológicos puede ser completa y relativamente más rápida que la absorción de una suspensión o una forma de dosificación sólida. Algunos factores que hay que tomar en cuenta para la formulación de una solución y que pueden influir en la absorción son: viscosidad, complejación, solubilización micelar y estabilidad química.

La biodisponibilidad de un fármaco soluble en un medio no miscible con agua puede ser menor que la de una solución acuosa. La principal limitante del proceso de absorción es el coeficiente de participación del fármaco en medio no acuoso que pasa a los fluidos biológicos acuosos. El área de -

de superficie de la solución oleaginosa en contacto con los fluidos biológicos es importante por lo que el proceso de absorción del fármaco en aceite puede ser incrementado si el aceite es emulsificado en agua. Una emulsión representa una gran superficie de aceite sobre el tracto gastrointestinal e incrementa el coeficiente de participación.

Una suspensión acuosa es altamente efectiva, debido a que una gran área de superficie del medicamento está en contacto inmediatamente con los fluidos en los sitios de absorción. Algunos de los factores más críticos que se deben considerar en la formulación de una suspensión para optimizar sus propiedades biofarmacéuticas son: tamaño de partícula, formación de complejos no absorbibles, tamaño y forma de cristal y viscosidad.

4. Formulación

Una vez que se ha establecido en los estudios de preformulación cual es la forma farmacéutica más apropiada para un determinado principio activo, se prosigue a la formulación del nuevo producto.

Una formulación además de ser efectiva, segura y estable debe tener una buena presentación para lograr que sea

aceptable tanto por el médico como por el paciente. Con el fin de lograr estos propósitos, además del principio activo - se adicionan excipientes que aunque no tienen ningún valor terapéutico son necesarios dentro de una formulación.

El principal excipiente requerido para formular una solución acuosa es el agua, que se puede usar tanto como vehículo, como solvente, seguido por los ácidos inorgánicos que tienen una importancia mucho menor.

Aquellas soluciones acuosas que contienen no menos de un 47% de azúcar se conocen como jarabes, si contienen algún principio activo se conocen como jarabes medicinales. Para retardar la cristalización del azúcar e incrementar su solubilidad se añaden ciertos polioles como son el sorbitol y la glicerina.

Las formulaciones de soluciones no acuosas contienen - solventes como son: etanol, glicerina, propileno glicol, ciertos aceites y parafina líquida en diferentes proporciones. Dentro de este grupo se encuentran los elixires que contienen alcohol etílico en una concentración de 5 a 18 %.

Al formular una suspensión, se determina primero el ca-

rácter iónico del fármaco y de cada uno de los ingredientes - de la formulación, posteriormente el tamaño de partícula se - selecciona el agente suspensor más adecuado y se determinan - las fuerzas de sedimentación de las partículas. Una vez for- mulada se verifican las propiedades rehológicas antes y des- pués de adicionar el principio activo.

Las emulsiones son preparadas al combinar dos líquidos inmiscibles entre sí, para evitar la separación de las dos fases se añade un agente emulsificante que tienen la función de disminuir la tensión interfacial entre ambas fases.

Otro tipo de sustancias que se adicionan a casi todas las formulaciones líquidas orales son: antioxidantes, conser- vadores, saborizantes y colorantes, eligiendo el más adecua- do en cada caso.

Una vez que se ha aprobado una formulación, se buscan - las fuentes de materias primas más convenientes y se fabrica un pequeño lote para iniciar las pruebas de estabilidad den- tro del envase final.

Ya que se tiene un resultado satisfactorio de las prue- bas de estabilidad se preparan lotes para realizar estudios -

clínicos, donde por medio de la biofarmacia, se estudia la relación que existe entre las propiedades fisicoquímicas de un fármaco en un medicamento y la respuesta terapéutica observada después de su administración.

El comportamiento que sigue un fármaco junto con los - cambios que sufre durante el tiempo que permanece en el organismo son descritos matemáticamente por la farmacocinética, - que considera al organismo como un conjunto de compartimien--tos interconectados, que estarían constituidos por conjuntos de tejidos que presentan características similares de irrigación y afinidad por el medicamento.

La transferencia del medicamento de un compartimiento - a otro se efectúa, generalmente, por simple difusión mediante un proceso que obedece a cinética de primer orden.

Una vez que el medicamento se ha absorbido, comienza su distribución desde la sangre a otros tejidos y otros líquidos biológicos, tales como la linfa, líquido extracelular, etc. - El proceso de distribución suele ser muy rápido y se caracteriza por ser reversible.

Los procesos de metabolismo y excreción comienzan a desarrollarse también en forma paralela o simultánea al de absorción y distribución. El metabolismo o biotransformación se refiere a la modificación del medicamento por efecto de enzimas y su transformación en una entidad química diferente. La excreción de los medicamentos en el cuerpo se produce principalmente a través del riñón. El metabolismo y la excreción son irreversibles, ambos eliminan medicamento del organismo.

En los estudios clínicos, el factor dosis resulta ser muy importante pues es el que en un momento dado nos permitirá ajustar la cantidad de fármaco que se desea tener en el cuerpo. Sin embargo es indispensable recordar y mantener en primer plano que al administrar un medicamento a un paciente hay una gran variedad de factores que afectarán la farmacocinética y biodisponibilidad del fármaco en cuestión.

5. Conservación

Se sabe que con el tiempo, cualquier sistema de administración de medicamento sufre cambios debidos a distintos factores y constituye una buena práctica la preservación de los mismos para mantener el producto en la integridad de sus propiedades y composición a fin de lograr el efecto deseado.

Como ya se mencionó, uno de los factores que afectan la estabilidad de un producto farmacéutico es la contaminación microbiana por hongos y/o bacterias, que además de causar serios efectos en el producto, puede causar daños en la salud del paciente, por lo que se hace necesario la adición de un buen sistema de conservación.

Un conservador es un agente antimicrobiano de amplio espectro el cual es usado para prevenir la contaminación microbiana en productos susceptibles y así evitar su alteración.

El proceso de conservación es el medio por el cual se previene la alteración de un producto desde su manufactura hasta el momento en que es usado por el consumidor.

Un agente conservador ideal debe reunir las siguientes características:

- a) Ser efectivo bajo las condiciones de uso.
- b) Tener amplio espectro de acción contra microorganismos.
- c) Ser estable durante toda la vida del producto.
- d) Ser efectivo bajo un amplio rango de pH y a la vez no debe alterar el pH del producto.

- e) En el caso de formas farmacéuticas líquidas, ser soluble para proporcionar una concentración efectiva.
- f) Que no sea tóxico, no debe producir irritación o sensibilización en la concentración empleada.
- g) Ser compatible con los demás integrantes de la formulación.
- h) Que no tenga olor, sabor o que no se los proporcione al producto.
- i) Debe ser fácil de administrar y económico a la concentración efectiva.

No existe un conservador ideal para todas las formulaciones, la elección de un sistema conservador se tiene que hacer, sobre una base individual usando toda la información previa obtenida de los estudios de preformulación.

Durante el transcurso de la vida de un producto, existen numerosas fuentes de contaminación como son:

- Materia Prima: a la cual es indispensable hacer un análisis microbiológico para asegurar su buena calidad. - El agua en particular aunque se maneja con sumo cuidado, es fácil de contaminarse.
- El equipo usado para la fabricación y acondicionamiento juegan un papel muy importante en la contaminación del

producto ya que las bacterias crecen bien en los rincones y hendiduras del equipo de fabricación donde quedan residuos del producto elaborado, tal equipo debe limpiarse exhaustivamente antes de ser usado para disminuir la posibilidad de contaminación.

- El medio ambiente y el personal también contribuyen a la contaminación: las manos y los cabellos son las fuentes más importantes acarreadoras de contaminantes. En general la poca limpieza es una de las fuentes con taminantes más importantes que se deben corregir para disminuir la carga microbiana del producto.

Para disminuir este tipo de contaminación, todas las personas involucradas en el proceso de fabricación deben usar el equipo adecuado.

- Por último al administrar el producto este se pone en contacto directo con el medio ambiente provocando de esta manera su contaminación.

Las preparaciones farmacéuticas que requieren de un agente conservador antimicrobiano pueden ser clasificadas en dos grupos:

- El primero consiste en aquellas preparaciones tales como inyectables, oftálmicos y óticos, los cuales son distribuidos como productos estériles y se guardan en envases multidosis. La función de un conservador en una preparación de este grupo es la de mantener la esterilidad para asegurar que la preparación esté lista al momento de ser administrada. El conservador debe ser efectivo contra cierto rango de bacterias y hongos patógenos.

- El segundo grupo consiste en aquellas preparaciones que no son expeditas como productos estériles y que incluyen la mayoría de las preparaciones destinadas para uso oral y externo. La función de un conservador en una formulación de este tipo es la de inhibir el crecimiento de aquellos microorganismos que se pueden introducir durante la preparación y el uso del producto. El crecimiento microbiano es probablemente menos peligroso en este grupo de preparaciones que en inyectables, oftálmicos u óticos, sin embargo es deseable que todos los medicamentos estén libres de microorganismos patógenos tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* sp., *Esche-*

richia coli, Staphylococcus aureus, Candida albicans y Aspergillus niger.

5a. Agentes Conservadores.

Los agentes conservadores que se usan en productos líquidos orales pueden clasificarse en cuatro grandes grupos: - Ácidos, Neutros, Mercuriales y Compuestos cuaternarios de amonio, en la tabla No. 1 se muestra esta clasificación con las concentraciones usuales de cada conservador.

Tabla No. 1 - CLASIFICACION DE AGENTES CONSERVADORES

C L A S E	CONC. USUAL (%)		
ACTIVOS			
Fenol	0.2	-	0.5
Clorocresol	0.05	-	0.1
O-fenil fenol	0.005	-	0.01
Alquil esterres del ácido			
o-hidroxibenzóico	0.001	-	0.1
Acido benzóico y sus sales	0.1	-	0.3
Acido bórico y sus sales	0.5	-	1.0
Acido sórbico y sus sales	0.05	-	0.2

C L A S E

CONC. USUAL (%)

NEUTROS

Clorobutanol	0.5		
Alcohol bencílico	1.0		
Beta-feniletíl alcohol	0.2	-	1.0

MERCURIALES

Timerosal	0.001	-	0.1
Acetato y nitrato fenil mercurico	0.002	-	0.005
Nitromersol	0.001	-	0.1

COMPUESTOS CUATERNARIOS DE AMONIO

Cloruro de benzalconio	0.004	-	0.02
Cloruro de cetil piridinium	0.01	-	0.02

Un agente conservador puede ser bactericida a cierta - concentración, bacteriostático a otra más baja y perder su efectividad a diluciones aún mayores.

Los fenóles son probablemente los conservadores más an tiguos y mejor conocidos pero son poco usados en formas farma céuticas orales debido a su olor característico y a su toxic idad, además son inestables al exponerlos al aire.

El cloro cresol se suele utilizar para colirios y pre parados parenterales.

Los esteroides del ácido p-hidroxibenzóico llamados por lo común parabenos son ampliamente usados en preparados farmacéuticos (principalmente en productos orales), cosméticos y artículos de tocador.

El ácido benzóico se ha usado por muchos años, otros cinco ácidos son utilizados como conservadores: Acido o-clo-ro benzóico, salicílico, sórbico dehidroacético y propiónico. Todos ellos pueden incorporarse en forma de sal sódica pero - teniendo en cuenta que la eficiencia depende de la cantidad - de ácido no ionizado y por lo tanto del pH del preparado.

El etanol se usa como solvente y conservador, suele - integrar vehículos, para preparados de acción tópica y para - administración oral.

El propileno glicol tiene actividad germicida similar a la del etanol y se ha comprobado que potencia la actividad de los conservadores.

Los compuestos mercuriales y cuaternarios de amonio - son excelentes conservadores pero están sujetos a una variedad de

incompatibilidades como son: Se reducen para liberar fácilmente mercurio. Su actividad puede reducirse en presencia de emulsificantes aniónicos o agentes suspensores. Los compuestos cuaternarios de amonio se inactivan por una variedad de sustancias aniónicas, como regla general son más activos en medios alcalinos.

5b. Modo de acción de los conservadores sobre microorganismos.

Acción sobre pared celular.- Esta estructura es el blanco tradicional de algunos conservadores como son: fenol, cloruro mercúrico, hipoclorito de sodio y timerosal; los cuales causan lisis de la pared celular a bajas concentraciones. Las acciones sobre la membrana citoplasmática pueden ser clasificadas en tres categorías:

- 1) Acción sobre el potencial de la membrana.
- 2) Acción sobre las enzimas de la membrana.
- 3) Acción sobre la permeabilidad de la membrana.

La acción sobre el citoplasma: altas concentraciones de clorohexidina, fenol o sales de mercurio pueden coagular el citoplasma. Los ribosomas se encuentran en el citoplasma y son los sitios donde se sintetizan las proteínas, el agua -

oxigenada y el p-cloromercurilbenzoato pueden disociar los ribosomas en sus dos constituyentes.

La proflavina y acriflavina pueden reaccionar específicamente con los ácidos nucleicos por unión a la estructura doble helicoidal de esta manera interfieren en su función y pueden causar la muerte de la célula.

Algunos compuestos como el ácido sórbico, actúan por interferencia con el metabolismo de los ácidos grasos de los microorganismos.

Las enzimas fumarasa, aspartasa y succinilaldehidogenesa son inhibidas por el ácido sórbico, reduciendo así la fosforilación oxidativa.

5c. Factores que afectan la actividad de los conservadores.

Entre los principales factores que influyen en la actividad de los conservadores se encuentran:

CONCENTRACION.- La concentración de un conservador es muy importante, generalmente un conservador más concentrado - puede ser más efectivo y su rango de actividad contra una va-riedad de microorganismos puede ser más amplio.

Algunos de los factores que limitan la concentración - son: solubilidad, toxicidad, costo y el efecto que produce -

sobre otras propiedades del producto. Estos problemas están íntimamente relacionados a las propiedades específicas de los conservadores.

SOLUBILIDAD.- La efectividad de un conservador depende de su solubilidad en agua, ya que los derivados más solubles muestran una menor capacidad para inhibir el crecimiento de los microorganismos, y los derivados menos solubles exhiben mayor efectividad. Se pueden asumir que la disminución de la solubilidad en agua actúa incrementando la concentración del agente conservador en la superficie de la bacteria la cual tiende a ser menos hidrofílica que el sistema solvente.

pH.- El pH del medio puede tener un efecto marcado sobre la actividad de un compuesto contra microorganismos.

La acidez o alcalinidad extrema pueden limitar el desarrollo de microorganismos. Tratándose de los organismos que más frecuentemente se encuentran y que ofrecen un peligro potencial, no sería una simplificación exagerada decir que las bacterias prefieren un pH de 6-7 y los hongos un pH de 5-7. La mayor parte de los microorganismos viven en medios con grados de pH de 4-9. Sin embargo, en estudios de preservación con conservadores se ha probado que no es el pH el mayor res

ponsable de la acción antimicrobiana sino la actividad intrínseca del conservador.

Se ha demostrado que la actividad antiséptica de los ácidos débiles se debe principalmente a la molécula no disociada. El equilibrio entre ácidos disociados y no disociados es una función del pH.

Si f_{HA} es la fracción de la concentración total del conservador en la forma no disociada.

$$f_{HA} = \frac{[HA]}{[HA] + [A^-]} = \frac{1}{1 + \frac{[A^-]}{[HA]}}$$

Puesto que:

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}; \quad \frac{[A^-]}{[HA]} = \frac{K_a}{[H^+]}$$

entonces:

$$f_{HA} = \frac{1}{1 + \frac{K_a}{[H^+]}} = \frac{[H^+]}{[H^+] + K_a}$$

Ahora si μ es la concentración biológicamente activa que se requiere, la concentración total de conservador ($HA + A^-$) que se necesita es:

$$\mu = f_{HA} \text{ total}$$

$$[\text{total}] = \frac{\mu}{f_{HA}} = \frac{[H^+] + K_a}{[H^+]} \mu$$

El logaritmo negativo de la constante de disociación K_a ,

es denominado pKa y es numéricamente equivalente al pH en el cual el 50% del ácido se encuentra disociado.

Para los ácidos que actúan en forma disociada, cuando - más alto es el valor de pKa mayor es la eficiencia del ácido como conservador.

Sustancias básicas como las aminas y muchos compuestos de amonio cuaternario son más activas a niveles más altos de pH.

DISTRIBUCION ENTRE LAS FASES DE UNA EMULSION.- Aún el sistema más simple de emulsión está compuesto de: una fase acuosa que por lo regular tiene un emulsificador en solución micelar, una fase oleosa y una interfase con el agente coloidal o emulsificador absorbido.

El agente conservador se encuentra distribuido entre - las tres fases. La relación aceite-agua de una emulsión es muy importante pues cualquier incremento en la proporción de agua en la formulación aumenta el problema de la preservación y por lo tanto las emulsiones de aceite en agua requieren más estudios en su formulación que las de agua en aceite.

III. MONOGRAFÍAS

PROPILEN GLICOL

Sinónimos: 1,2 propanodiol; 1,2 dihidroxipropano; metil gli
col.

Fórmula Desarrollada: $\text{CH}_3\text{-CH} \begin{array}{c} \text{OH} \\ | \end{array} \text{- CH}_2\text{- OH}$

Fórmula Condensada: $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_2$

Peso Molecular: 76.09

DESCRIPCION.- Líquido prácticamente incoloro e inodoro, viscoso, con sabor característico. Absorbe humedad cuando se expone al aire. Su densidad específica es 1.035 - 1.037. Es completamente destilado entre 184 °C - 189 °C. Su viscosidad es 44 cp a 25 °C. Su tensión superficial es 36 dinas / cm a 25 °C.

SOLUBILIDAD.- Soluble en éter. Miscible con agua, acetona, cloroformo y alcohol. Inmiscible con petróleo ligero y aceites fijos, pero puede disolver algunos aceites esenciales.

ESTABILIDAD.- Bajo condiciones ordinarias el propilen glicol es estable pero a altas temperaturas tiende a oxidarse dando origen a productos tales como propionaldehído, ácido - láctico, ácido pirúvico y ácido acético.

USOS.- Se ha encontrado que el propilen glicol tiene importantes aplicaciones como un vehículo, solvente, humectante, enmascarante, agente para dar cuerpo y conservador en formulaciones farmacéuticas y cosméticas.

La primera aplicación importante antimicrobiana del propilen glicol fue el uso como desinfectante en aerosol para remover microorganismos de salas de operación, de recuperación y otras áreas. Se encontró que puede ser efectivo de esta manera contra microorganismos tales como neumococcus, streptococcus, staphylococcus, H. influenzae y E.coli.

Los resultados de varios estudios indican que el propilen glicol tiene propiedades antimicrobianas contra los siguientes microorganismos: M. tuberculosis, S. aureus, B. subtilis, A. niger, P. notatum y M. albicans.

Se usa como solvente en la extracción de drogas crudas y en preparaciones de soluciones de alcaloides, aceites volátiles, esteroides y colorantes. Se usa como vehículo para antihistamínicos, barbitúricos, algunas vitaminas y otras sustancias las cuales son poco solubles en agua o inestables en solución acuosa. También puede ser usado como vehículo para una variedad de medicamentos dermatológicos, incluyendo estró

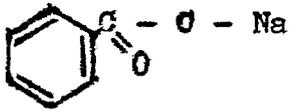
genos, anestésicos tópicos, antibióticos, ácido salicílico y corticoesteroides.

TOXICIDAD.- Por vía oral, el propilen glicol es una - sustancia relativamente no tóxica en dosis promedio. Los valores de DL_{50} para ratas, conejos y perros son mayores a 30, 18 y 9.5 g/Kg de peso corporal respectivamente.

FARMACOCIENTICA.- En administración oral, el propilen glicol es rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal y es rápidamente distribuido a través de los tejidos. En el - hígado se convierte en compuestos simples de carbono. Una gran proporción se excreta inalterado o como un glucrónido - conjugado en la orina.

BENZOATO SODICO

Sinónimos: benzoato de sodio; sal sódica del ácido benzoico.

Fórmula Desarrollada: 

Fórmula Condensada: $C_7 H_5 Na O_2$

Peso Molecular: 144.11

DESCRIPCION.- Polvo cristalino o amorfo de color blanco, inodoro o con un ligero olor a benzoina, sabor salino.

SOLUBILIDAD.- 1g se disuelve en 1.8 ml de agua; 1.4 ml de agua hirviendo; 75 ml de alcohol; en una mezcla de 47.5 ml de alcohol - 3.7 ml de agua.

Una solución al 2.25 % en agua es isosmótica con suero. Las soluciones son esterilizadas por autoclaveado o por filtración. Incompatibles con ácidos, sales férricas, sales de calcio y sales de metales pesados.

USOS.- Tiene propiedades antibacterianas y antifúngicas. En una concentración de 0.1 % es usado como conservador en lugar del ácido benzoico debido a su gran solubilidad en agua, pero es efectivo sólo en preparaciones de pH = 5 o menos, en medio alcalino desaparece la mayor parte de su efecto.

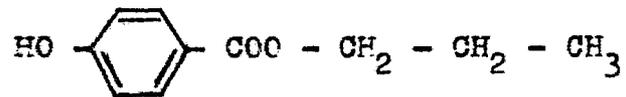
TOXICIDAD.- Presenta una DL_{50} de 2.0 g/Kg de peso en perros. Tiene la misma acción del ácido benzóico cuando se toma por vía oral pero es menos irritante para la mucosa gástrica.

FARMACOCINETICA.- Después de su ingestión se conjuga con la glicina, en el hígado, para formar ácido hipúrico, el cual es excretado en la orina.

P-HIDROXIBENZOATO DE PROPILO

Sinónimos: propil paraheno; nipasol; propagin.

Fórmula Desarrollada:



Fórmula Condensada: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$

Peso Molecular: 180.2

DESCRIPCIÓN.- Polvo blanco o pequeños cristales incoloros, inodoro o con ligero olor aromático, punto de fusión de 95, 98 °C.

SOLUBILIDAD.- lg se disuelve en 3000 ml de agua fría; - en 400 ml de agua hirviendo; en 3.5 ml de alcohol; en 3 ml de acetona; 4 ml de cloroformo; en 3 ml de éter; en 6 ml de propilenglicol; en 140 ml de glicerina; en 40 ml de aceites fijos; ligeramente soluble en alcohol metílico, fácilmente soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos.

USOS.- En profilaxis y tratamiento de infecciones de hongos; como conservador de preparaciones farmacéuticas no parenterales en una concentración de 0.05 %.

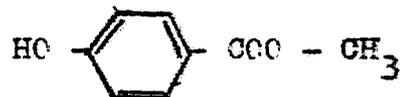
INCOMPATIBILIDADES.- En presencia de emulsificantes no iónicos como el polisorbato 80 se reduce su actividad.

TOXICIDAD.- No produce efectos tóxicos generales, sin embargo introducido en pomadas antibacterianas, preparados dermatológicos y cremas cutáneas comerciales, suelen causar graves dermatitis por contacto, de difícil tratamiento.

p-HIDROXIBENZATO DE METILO

Sinónimos: metil ester del ácido 4-hidroxy-benzóico; metil na
rabeno; nipagin M.

Fórmula Desarrollada:



Fórmula Condensada: $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$

Peso Molecular: 152.1

DESCRIPCION.- Polvo fino, cristalino, blanco o incoloro; es insípido pero produce una ligera sensación quemante en la boca y lengua seguido de un adormecimiento; es inoloro o con un ligero olor característico. Punto de fusión de 125 - 128 °C.

SOLUBILIDAD.- 1 g se disuelve en 500 ml de agua; 20 ml de agua hirviendo; 3.5 ml de alcohol; 3 ml de acetona; 40 ml de cloroformo; 10 ml de eter; 3 ml de propilen glicol; da soluciones claras cuando estan frias. Facilmente soluble en tetracloruro de carbono, ligeramente soluble en alcohol metílico.

ESTABILIDAD .- La vida media del metil parabeno a 25°C en una solución al 0.1% en solución amortiguadora de pH 6 se calculó de 6675 días, 892 días a pH 8 y 412 días a pH 9.

La actividad antibacterial del metil parabeno en solución al 0.1% contra *Staphylococcus aureus* fué reducida de un 75 a 100% por la adición de silicato magnesico de aluminio al 1%, talco, polisorbato 80 y trisilicato de magnesio a la misma concentración.

USOS.- El éster metílico es en particular un conservador efectivo contra hongos, la concentración requerida para la destrucción de bacterias en estado vegetativo en 24 horas es de 0.15 a 0.20%.

CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LOS ESTERES DEL ACIDO

p-HIDROXIBENZOICO.- Se conocen comunmente como parabenos, - son usados junto con sus sales como conservadores de preparados farmacéuticos, cosméticos y artículos de tocador.

En general los parabenos son efectivos contra hongos y levaduras, efectividad que aumenta con el tamaño de la molécula, al mismo tiempo que disminuye su efectividad contra bacterias junto con su solubilidad en medio acuoso, lo que limita el uso de las moléculas de alto peso molecular.

Comunmente se utiliza una mezcla de metil y propil parabenos a una concentración de 0.1 y 0.02 % respectivamente, - que da como resultado una efectividad mayor frente a un más - amplio rango de microorganismos. Esto se debe a que la mezcla al igual que otras mezclas de ésteres son sinérgicas.

Los materiales de envase no son todos inertes frente a los parabenos y es aconsejable probarlos antes de su empleo. Si se agrega un gramo de elastómero a tres mililitros de solución de los parabenos, el éster metílico se fija en un 10% y al propílico entre 30 y 40%. Pese a esto, los ésteres del ácido p-hidroxibenzóico se comportan considerablemente mejor - que otros conservadores como son los mercuriales orgánicos, el clorocresol y los compuestos de amonio cuaternario.

IV. PARTE EXPERIMENTAL**1.- Diseño del Estudio**

- a) Probar la efectividad del propilen glicol como conserva
dor del agua, conocer cuál es la acción que ejerce a di
ferentes concentraciones sobre los microorganismos de -
prueba empleados. Las formulaciones probadas son: I,
II, III, IV, V, VI, VII, VIII y IX.
- b) Probar la efectividad del propilen glicol en un medio -
que contiene 30% de azúcar en agua. Encontrar cuál es
el papel que desempeña el azúcar sobre los microorganis
mos de prueba cuando se le adiciona propilen glicol a
diferentes concentraciones. Las formulaciones probadas
son: X, XI, XII, XIII.
- c) Probar la efectividad del propilen glicol al 10% al va
riar las concentraciones de azúcar en agua. Observar -
la acción ejercida por ambos compuestos sobre los micro
organismos de prueba. Las formulaciones probadas son:
II, XI, XIV, XV, XVI.
- d) Probar la efectividad del propilen glicol solo y adicio
nando azúcar en un medio rico en nutrientes que es muy
susceptible a la contaminación microbiana como es un -
multivitaminico. Formulaciones probadas son: XVII, -
XVIII, XIX.

- e) Probar la efectividad de propilén glicol como conservante de un medio que favorezca el crecimiento de los microorganismos en general. El medio elegido como formulación prototipo debido a sus características es el caldo de tripticaseína soya SCD. Observar el efecto del pH. - Las formulaciones probadas son: a, b, c, d, e, f, g, - h, i, j.
- f) Probar la efectividad del benzoato de sodio solo y adicionando propilén glicol para buscar un posible efecto sinérgico de conservación en medio prototipo SCD y observar el efecto del pH. Las formulaciones probadas son: a, b, A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q.
- g) Probar la efectividad de los parabenos (metil (0.1%) - propil (0.02%)), solos y adicionando propilén glicol en medio prototipo SCD, buscar un posible efecto sinérgico de conservación. Observar el efecto del pH. Las formulaciones probadas son: a, b, c, R, S, T, U, V, W, X, - Y, Z.

FORMULAS PROBADAS

En agua, jarabe y multivitamínico oral

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Propilenglicol	-	10	15	20	30	40	50	60	70
Agua	100	90	85	80	70	60	50	40	30
	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI		
Propilenglicol	-	10	15	20	10	10	10		
Azúcar	30	30	30	30	40	50	60		
Agua	70	60	55	50	50	40	30		
	XVII	XVIII	XIX						
Propilenglicol	-	-	20						
Azúcar	-	60	50						
Multivitamínico*	100	40	30						

FORMULACIONES PRBADAS

En medio Caldo Trypticaseina Soya **

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j							
Propilenglicol %	-	-	-	20	30	35	40	50	40	40							
pH	3.5	7.3	9.5	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3	3.5	9.5							
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
Propilenglicol %	-	-	20	20	30	30	-	-	10	20	20	30	30	-	-	10	-
Benzoato de Sodio %	0.3	0.3	0.05	0.1	0.05	0.1	0.1	0.3	0.1	0.05	0.10	0.05	0.1	0.1	0.3	0.1	0.1
pH	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3	5	5	5	5	5	5	5	3.5	3.5	3.5	2
	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z								
Propilenglicol %	-	-	5	10	20	-	5	10	20								
Metil Parabeno %	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1								
Propil Parabeno %	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02								
pH	3.5	7.3	7.3	7.3	7.3	9.5	9.5	9.5	9.5								

Composición del *multivitamínico empleado en el presente estudio:

Vitamina A hidrosoluble	500,000	U.I.
Vitamina D3 hidrosoluble	4,000	U.I.
Acido ascorbico	400	mg
Clorhidrato de tiamina	20	mg
Riboflavina 5 fosfato de sodio	27.4	mg
Clorhidrato de piridoxina	12	mg
Niacinamida	100	mg
D-pantotenol	60	mg
Monoclorhidrato de L-lisina	2,500	mg
Citrato de hierro y amonio verde	140	mg
Gluconato de potasio	150	mg
Lactato de zinc	22.50	mg
Gluconato de Manganeso	259	mg
Glicerofosfato de calcio	2,100	mg
Agua destilada c.b.p.	100	ml

Composición del **medio Tripticaseína soya SCD empleado en el presente estudio como formulación prototipo:

Peptona de caseína	17.0	g
Peptona de soya	3.0	g
Cloruro de sodio	5.0	g
Fosfato de potasio	2.5	g
Dextrosa	2.5	g

Preparación: pesar 30 g para formar un ligro de medio.

Para poder llevar a cabo la prueba de los conservadores en las formulaciones, estas deben encontrarse en forma estéril.

Para la esterilización de las formulaciones probadas en el presente estudio se emplearon dos técnicas: por autoclaveado y por filtración. La primera se utilizó en aquellas formulaciones que no son lábiles al calor, con las siguientes condiciones: 15 lb de presión, 121 °C de temperatura, durante 20 min. La técnica de filtración se empleó en aquellas formulaciones que por una razón u otra no es posible esterilizarlas en autoclave; se empleó equipo de millipore en condiciones estériles. Para aquellas formulaciones que contienen propilenglicol se usa la membrana SM 116. Para las formulaciones que no contienen propilenglicol hay dos tipos de membrana que se ocupan indistintamente: GS 0.2 y la HA 0.45.

La técnica de autoclaveado se fundamenta en: destruir todos los microorganismos viables presentes en la formulación por medio de calor humedo. La técnica de filtración se basa en la eliminación de los microorganismos presentes en una formulación por un medio físico que es la filtración a través de membranas cuyo diámetro de poro es menor al tamaño de los microorganismos.

P R O C E D I M I E N T O

Para la evaluación de la efectividad de un conservador - en la actualidad existen cuatro métodos generales que son: mé todos que se basan en el tiempo de destrucción de los microor- ganismos, métodos basados en zonas de inhibición, métodos basa dos en la prevención del crecimiento o, métodos basados en la inhibición fraccional del crecimiento. Entre los mismos se - han hecho comparaciones para encontrar el más representativo.

En el presente trabajo para evaluar a los conservadores se empleó la prueba conocida como: "Efectividad de los conser vadores antimicrobianos", que pertenecen al grupo de métodos - basados en el tiempo de destrucción de los microorganismos y se encuentra descrito ampliamente en la USP XX.

FUNDAMENTO.- Esta prueba está basada en la evaluación - cuantitativa de la efectividad de un conservador utilizando - formulaciones líquidas orales prototipo inoculadas con culti-- vos seleccionados de bacterias, levaduras y hongos.

Material Empleado:

a) Aparatos

Cuenta colonias snencer

Super mixer lab line-instruments

Incubadora de 35 y 25 °C

Autoclave

Horno esterilizador

Campana de flujo laminar Veco.

b) Reactivos y medios de cultivo

MICROORGANISMOS DE PRUEBA.- Un factor muy importante --

para la evaluación de la efectividad de un conservador es el -
tipo de microorganismos empleados, ya que algunos presentan -
cierto tipo de resistencia, baja demanda de nutrientes, adapta-
bilidad a los conservadores, etc.

Los microorganismos utilizados en esta prueba comprenden:

tres bacterias: - Escherichia coli ATCC 4352

- Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027

- Staphylococcus aureus ATCC 6538-p

Una levadura: - Candida albicans ATCC 10231

Un hongo: - Aspergillus niger ATCC 16404

Estos microorganismos son los más representativos de aque-
llos que comúnmente se encuentran como contaminantes en produc-
tos farmacéuticos.

Medios para cultivo de los microorganismos de prueba.-

En base a los requerimientos nutricionales de cada uno de los

microorganismos empleados en la prueba, se han seleccionado -
dos medios de cultivo que favorecen su crecimiento:

1.- Para bacterias el medio tripticaseina soya agar con la
siguiente composición:

Triptona (digerido pancreático de caseína) . . .	15 g
Peptona	5 g
Cloruro de Sódio	5 g
Agar	15 g

Preparación: Pesar 40 g y disolverlos en un litro de -
agua bidestilada.

2.- Para hongos y levaduras el medio sabouraud dextrosa agar
con la siguiente composición:

Neopeptona	10 g
Dextrosa	45 g
Agar	15 g

Preparación: Pesar 65 g y disolverlos en 1 litro de -
agua, calentar hasta disolución completa.

Una vez que ambos se han preparado, se colocan 7 ml de
medio en tubos de ensayo y se procede a su esterilización en
autoclave a 15 lb de presión, 121 °C de temperatura, durante -

15 minutos. Inclinarse los tubos y dejarlos solidificar para - realizar en ellos las resiembras.

CONSERVACION DE LOS MICROORGANISMOS DE PRUEBA.- Para - mantener los microorganismos de prueba en las mejores condicio nes, hay que realizar resiembras continuas en los tubos con el medio apropiado, incubarlos hasta alcanzar su máximo desarro-- llo y posteriormente guardarlos en refrigeración hasta el mo- mento de ser usados en la prueba.

PREPARACION DE LOS MICROORGANISMOS DE PRUEBA.- Inocular por estria cada uno de los microorganismos utilizados en la su perficie del medio que favorece su crecimiento. De acuerdo al microorganismo presente en el medio, incubar cada tubo a dife- rentes condiciones: las bacterias se incuban 24 horas a una temperatura de 37°C; la levadura (*C. albicans*), 48 horas a una temperatura de 25 °C; el hongo (*A. niger*), una semana a - una temperatura de 25 °C.

Lavar el crecimiento de cada uno de los tubos con 5 ml - de solución salina al 0.9% estéril, en el caso de *A. niger* uti lizar 5 ml de solución salina al 0.9% que contiene 0.05% de po lisorbato 80 también estéril; transferir las suspensiones de microorganismos en tubos de ensayo estériles. Determinar el

número de microorganismos viables por ml de suspensión.

Para contar el número de microorganismos viables presentes en cada una de las suspensiones utilizar el método de conteo en placa que consiste en realizar una serie de diluciones con ayuda de solución salina al 0.9% estéril hasta llegar a un número menor de trescientas colonias por alicuota que se colocan en cajas Petri estériles, adicionar el medio apropiado para su crecimiento, homogenizar e incubar en las condiciones apropiadas.

Contar el número de colonias formadas con ayuda de un cuenta colonias.

Diluciones realizadas:

De la suspensión original tomar 0.05 ml

0.05 ml _____ 20 ml

0.1 ml _____ 20 ml

0.1 ml _____ 10 ml

0.1 y 0.5 ml _____ Cajas petri

Localizar la dilución de cada microorganismo que contenga 100 millones de microorganismos por ml, usar dicha dilución para inocular los tubos que contienen las formulaciones a probar.

REALIZACION DE LA PRUEBA.- Usar series de seis frascos estériles y colocar en cada uno de ellos veinte ml de la formulación que contiene el conservador a probar. Para usar las formulaciones, se deben encontrar en forma estéril para lo cual hay que emplear el método más adecuado de esterilización de los dos descritos anteriormente.

Inocular cinco de los seis frascos que contienen la formulación a probar (dejar uno como testigo), con la alícuota de suspensión de cada uno de los cinco microorganismos con la concentración adecuada.

De cada una de las formulaciones, preparar placebos para comparar la viabilidad de los microorganismos de prueba, inocularlos de igual manera.

Los frascos ya inoculados, se incuban a temperatura ambiente.

Hacer una resiembra de los frascos, los que contienen bacterias en medio líquido de tioglicolato y los que contienen hongos y levaduras en medio líquido de tripticaseína soya, los días 1, 7, 14, 21 y 28 después de ser iniciada la prueba.

Determinar el porcentaje de microorganismos vivos a los frascos que presentan crecimiento en los tubos de resiembra, -

para contar el número de microorganismos, emplear el método -
de conteo en placa.

Interpretación de resultados:

El conservador es efectivo si:

- a) La concentración de las bacterias viables es reducida en un 99.9% de la concentración inicial dentro de los primeros 14 días después de iniciada la prueba.
- b) La concentración de levaduras y hongos viables permanece en o abajo de la concentración inicial dentro - de los primeros 14 días después de iniciada la prueba.
- c) La concentración de cada microorganismo permanece en o abajo de los niveles designados anteriormente durante el período que resta hasta los 28 días en que se termina la prueba.

Tabla No. 1. EFECTIVIDAD DE PROPILEN GLICOL EN MEDIO ACUOSO
(+) % DE VIABILIDAD DE BACTERIAS.

% de P.G.	Tiempo (días)			Resultados
	1	7	14	
0	100 ⁽⁺⁾	100	100	Inefectivo
10	100	100	66	Inefectivo
15	100	66	0	Efectivo
20	66	0	-	Efectivo
30	33	0	-	Efectivo
40	33	0	-	Efectivo
50	0	-	-	Efectivo
60	0	-	-	Efectivo
70	0	-	-	Efectivo

Tabla No. 2. EFECTIVIDAD DE PROPILEN GLICOL EN MEDIO ACUOSO
(+) % DE VIABILIDAD DE HONGOS Y LEVADURAS.

% de P.G.	Tiempo (días)					Resultados
	1	7	14	21	28	
0	100 ⁽⁺⁾	105	-	-	-	Inefectivo
10	100	100	72	-	-	Inefectivo
15	100	62	34	28	25	Efectivo
20	50	38	30	18	12	Efectivo
30	25	19	12	5	0	Efectivo
40	16	6	3	0	-	Efectivo
50	0	-	-	-	-	Efectivo
60	0	-	-	-	-	Efectivo
70	0	-	-	-	-	Efectivo

FIGURA 1. EFECTIVIDAD DE PROPILENGLICOL EN MEDIO ACUOSO

Fórmula	Resultados
I Testigo	Inefectivo
II PG 10%	Inefectivo
III PG 15%	Efectivo
IV PG 20%	Efectivo
V PG 30%	Efectivo
VI PG 40%	Efectivo
VII PG 50%	Efectivo
VIII PG 60%	Efectivo
IX PG 70%	Efectivo

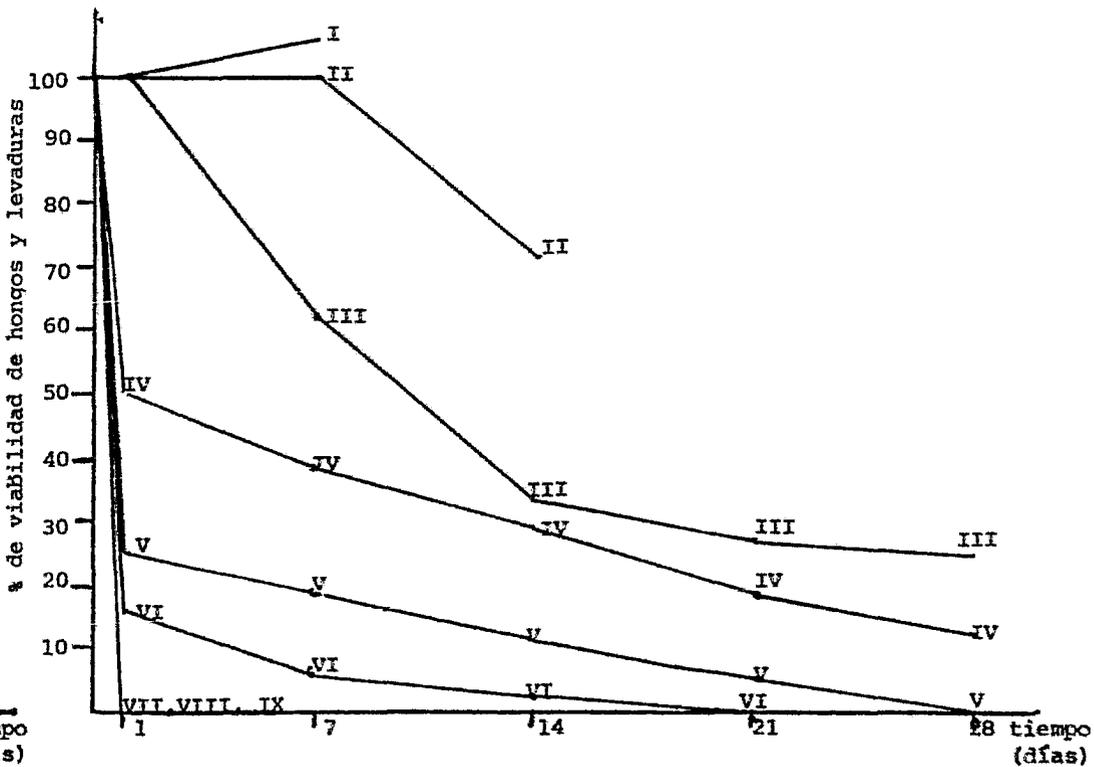
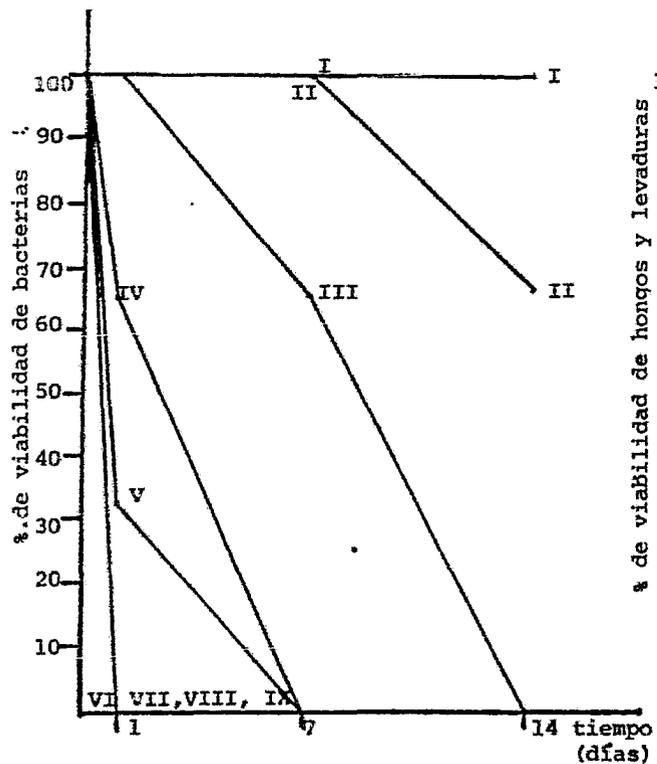


Tabla No. 3. EFECTIVIDAD DE PROPILEN GLICOL EN MEDIO
 AZUCAR 30 % - AGUA
 (+) % DE VIABILIDAD DE BACTERIAS

% de P.G.	Tiempo (días)			Resultados
	1	7	14	
0	100 ⁽⁺⁾	85	20	Inefectivo
10	100	100	33	Inefectivo
15	100	66	0	Efectivo
20	100	33	0	Efectivo

Tabla No. 4. EFECTIVIDAD DE PROPILEN GLICOL EN MEDIO
 AZUCAR 30 % - AGUA
 (+) % DE VIABILIDAD DE HONGOS Y LEVADURAS

% de P.G.	Tiempo (días)					Resultados
	1	7	14	21	28	
0	>100 ⁽⁺⁾	-	-	-	-	Inefectivo
10	100	100	111	-	-	Inefectivo
15	100	84	38	11	0	Efectivo
20	100	36	24	5	0	Efectivo

FIGURA 2. EFECTIVIDAD DE PROPILENGLICOL EN MEDIO AZÚCAR
AL 30% - AGUA

Fórmula	Resultados
X Testigo	Inefectivo
XI PG 10%	Inefectivo
XII PG 15%	Efectivo
XIII PG 20%	Efectivo

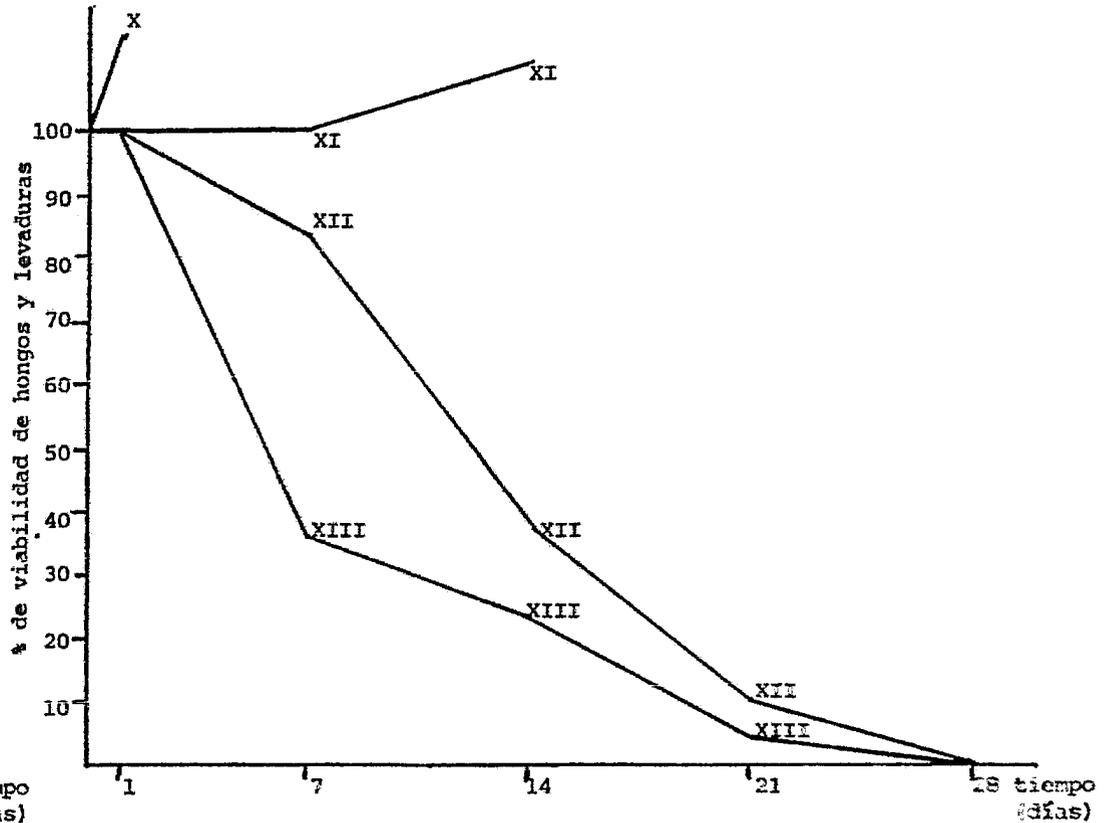
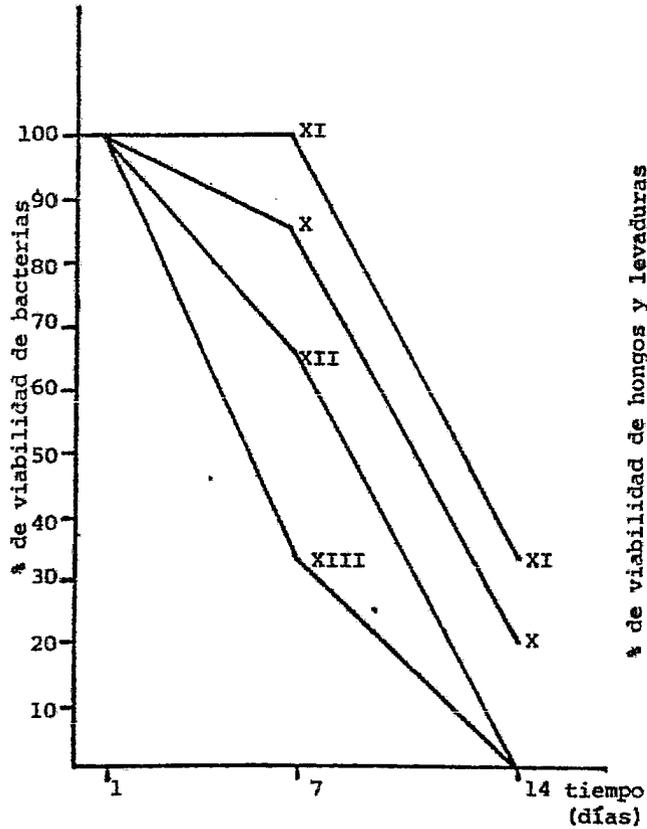


Tabla No. 5. EFECTIVIDAD DE PROPILEN GLICOL - AZUCAR
EN AGUA.

(+) % DE VIABILIDAD DE BACTERIAS

No de P.G.	% de A.	Tiempo (días)			Resultados
		1	7	14	
10	-	100 ⁽⁺⁾	100	66	Inefectivo
10	30	100	100	33	Inefectivo
10	40	100	38	0	Efectivo
10	50	100	33	0	Efectivo
10	60	.90	23	0	Efectivo

Tabla No. 6. EFECTIVIDAD DE PROPILEN GLICOL - AZUCAR
EN AGUA.

(+) % DE VIABILIDAD DE HONGOS Y LEVADURAS.

No de P.G.	% de A.	Tiempo (días)					Resultados
		1	7	14	21	28	
10	-	100 ⁽⁺⁾	100	72	-	-	Inefectivo
10	30	100	100	111	-	-	Inefectivo
10	40	100	90	72	52	40	Efectivo
10	50	100	82	60	35	22	Efectivo
10	60	85	65	48	22	15	Efectivo

FIGURA 3. EFECTIVIDAD DE PROPILENGLICOL AL 10% - AZÚCAR EN AGUA

Fórmula	Resultados
II Testigo	Inefectivo
XI Azúcar 30%	Inefectivo
XIV Azúcar 40%	Efectivo
XV Azúcar 50%	Efectivo
XVI Azúcar 60%	Efectivo

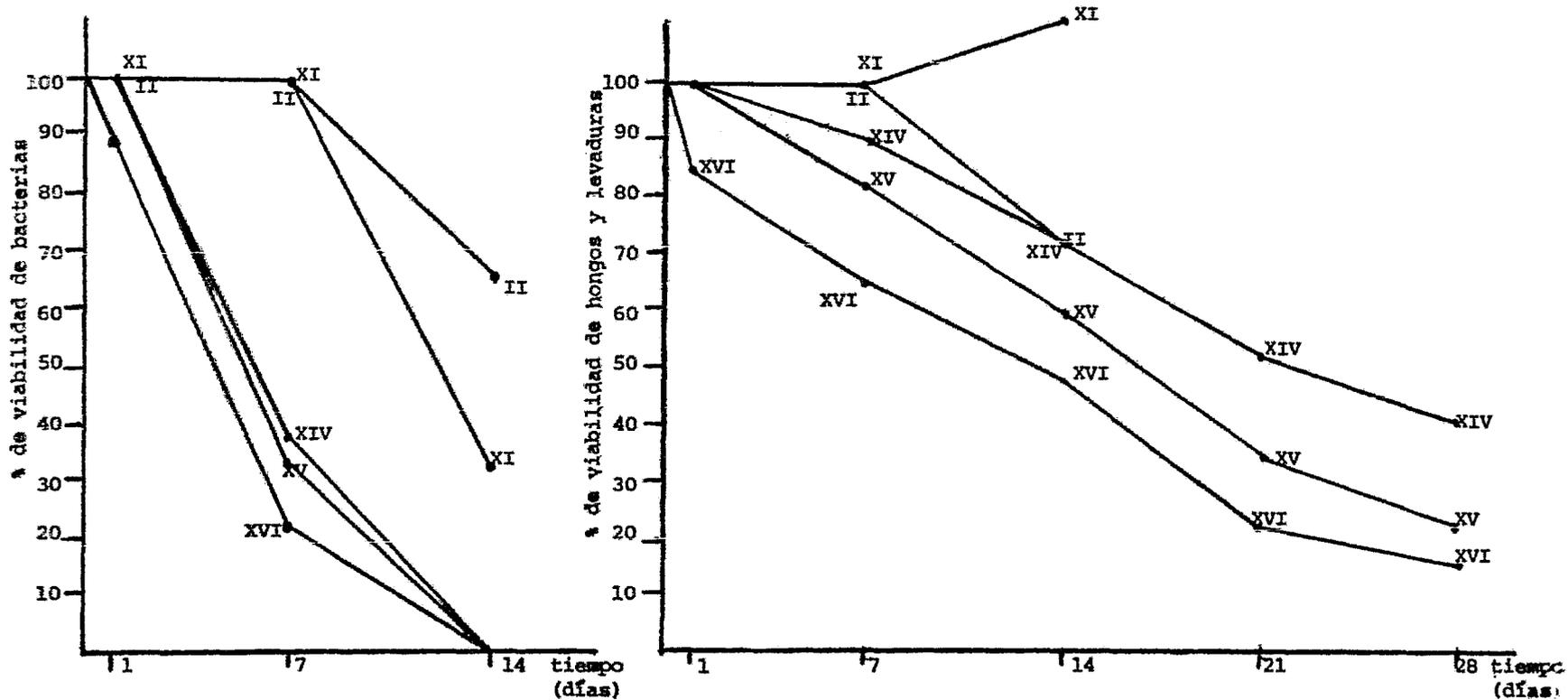


Tabla No. 7. EFECTIVIDAD DE PROPILENO GLICOL Y AZUCAR EN UN MULTIVITALINICO.

(+) % DE VIABILIDAD DE BACTERIAS

% de P.S.	% de A.	Tiempo (dias)			Resultados
		1	7	14	
-	-	>100(+)	-	-	Inefectivo
-	60	60	30	20	Inefectivo
20	50	30	0	-	Efectivo

Tabla N. 8. EFECTIVIDAD DE PROPILENO GLICOL Y AZUCAR EN UN MULTIVITAMINICO.

(+) % DE VIABILIDAD DE HONGOS Y LEVADURAS.

% de P.S.	% de A.	Tiempo (dias)					Resultados
		1	7	14	21	28	
-	-	>100(+)	-	-	-	-	Inefectivo
-	60	100	80	80	-	-	Inefectivo
20	50	50	30	6	0	-	Efectivo

FIGURA 4. EFECTIVIDAD DE PROPILENGLICOL Y AZUCAR EN UN MULTIVITAMINICO

Fórmula	Resultados
XVII Testigo	Inefectivo
XVIII Azúcar 60%	Inefectivo
XIX Azúcar 50% + PG 20%	Efectivo

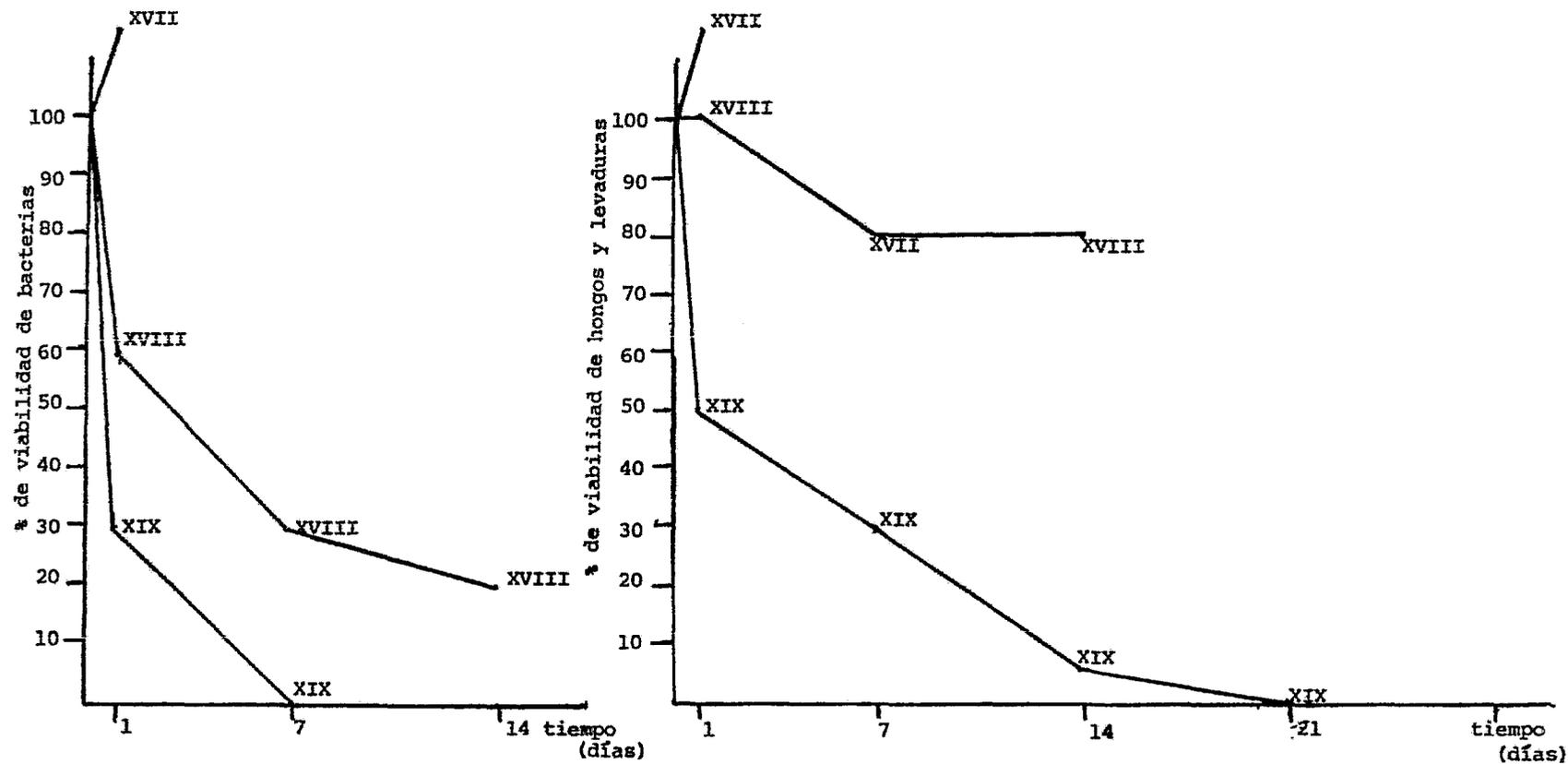


Tabla No. 9. EFECTIVIDAD DE PROPILLEN GLICOL EN MEDIO TRIPTI
 CASEINA SOYA (SCD) A PH 7.3.

(+) % DE VIABILIDAD DE BACTERIAS .

% de P.G.	Tiempo (días)			Resultados
	1	7	14	
-	>100(+)	-	-	Inefectivo
20	100	33	30	Inefectivo
30	100	30	25	Inefectivo
35	66	27	23	Inefectivo
40	33	0	-	Efectivo
50	33	0	-	Efectivo

Tabla No. 10. EFECTIVIDAD DE PROPILLEN GLICOL EN MEDIO TRIPTI
 CASEINA SOYA (SCD) A PH 7.3.

(+) % DE VIABILIDAD DE HONGOS Y LEVADURAS.

% de P.G.	Tiempo (días)					Resultados
	1	7	14	21	28	
-	>100(+)	-	-	-	-	Inefectivo
20	100	68	22	-	-	Inefectivo
30	100	57	11	-	-	Inefectivo
35	100	55	6	-	-	Inefectivo
40	80	45	2.2	0	-	Efectivo
50	50	0	-	-	-	Efectivo

FIGURA 5. EFECTIVIDAD DE PROPILENGLICOL EN MEDIO TRIPTICASEINA SOYA A PH 7.3

Fórmula	Resultados
b Testigo	Inefectivo
c PG 20%	Inefectivo
d PG 30%	Inefectivo
e PG 35%	Inefectivo
f PG 40%	Efectivo
g PG 50%	Efectivo

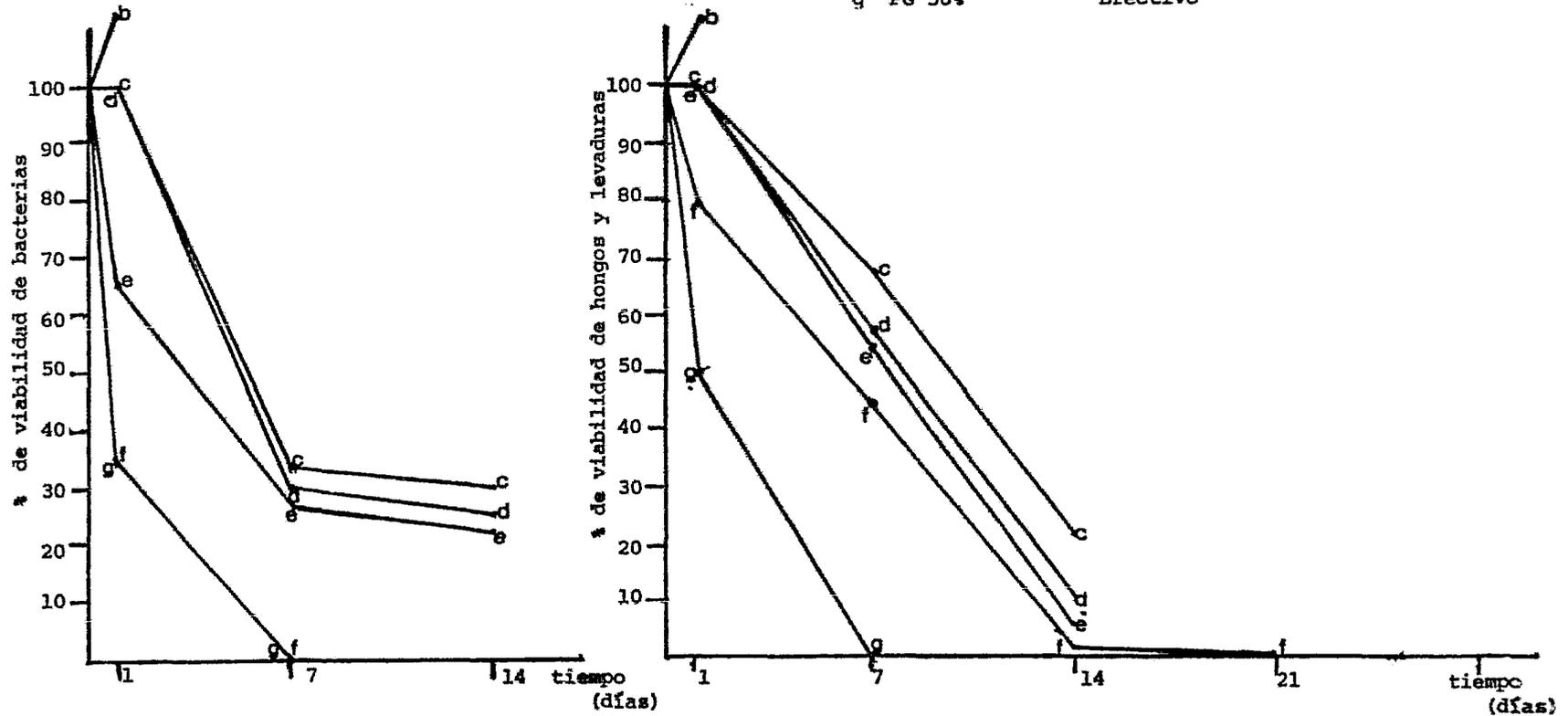


Tabla No. 11. EFECTIVIDAD DE PROPILEN GLICOL (40%) EN MEDIO TRIPTICASEINA SOYA (SCD) A DIFERENTES pHs.

(+) % DE VIABILIDAD DE BACTERIAS.

% de P.I.	pH	Tiempo (días)			Resultados
		1	7	14	
-	3.5	100 ⁽⁺⁾	50	0	Inefectivo
40	3.5	0	-	-	Efectivo
-	7.3	>100	-	-	Inefectivo
40	7.3	33	0	-	Efectivo
-	9.5	>100	-	-	Inefectivo
40	9.5	28	0	-	Efectivo

Tabla No. 12. EFECTIVIDAD DE PROPILEN GLICOL (40%) EN MEDIO TRIPTICASEINA SOYA (SCD) A DIFERENTES pHs.

(+) % DE VIABILIDAD DE HONGOS Y LEVADURAS.

% de P.G.	pH	Tiempo (días)					Resultados
		1	7	14	21	28	
-	3.5	>100 ⁽⁺⁾	-	-	-	-	Inefectivo
40	3.5	75	40	0	-	-	Efectivo
-	7.3	>100	-	-	-	-	Inefectivo
40	7.3	50	45	2.2	0	-	Efectivo
-	9.5	>100	-	-	-	-	Inefectivo
40	9.5	100	45	0	-	-	Efectivo

FIGURA 6. EFECTIVIDAD DE PROPILENGLICOL AL 40% EN MEDIO TRIPTICASEINA SOYA A PH DE: 3,5, 7,3 Y 9,5

Fórmula	Resultados
a Testigo a pH 3.5	Inefectivo
b Testigo a pH 7.3	Inefectivo
c Testigo a pH 9.5	Inefectivo
f PG a pH 7.3	Efectivo
i PG a pH 3.5	Efectivo
j PG a pH 9.5	Efectivo

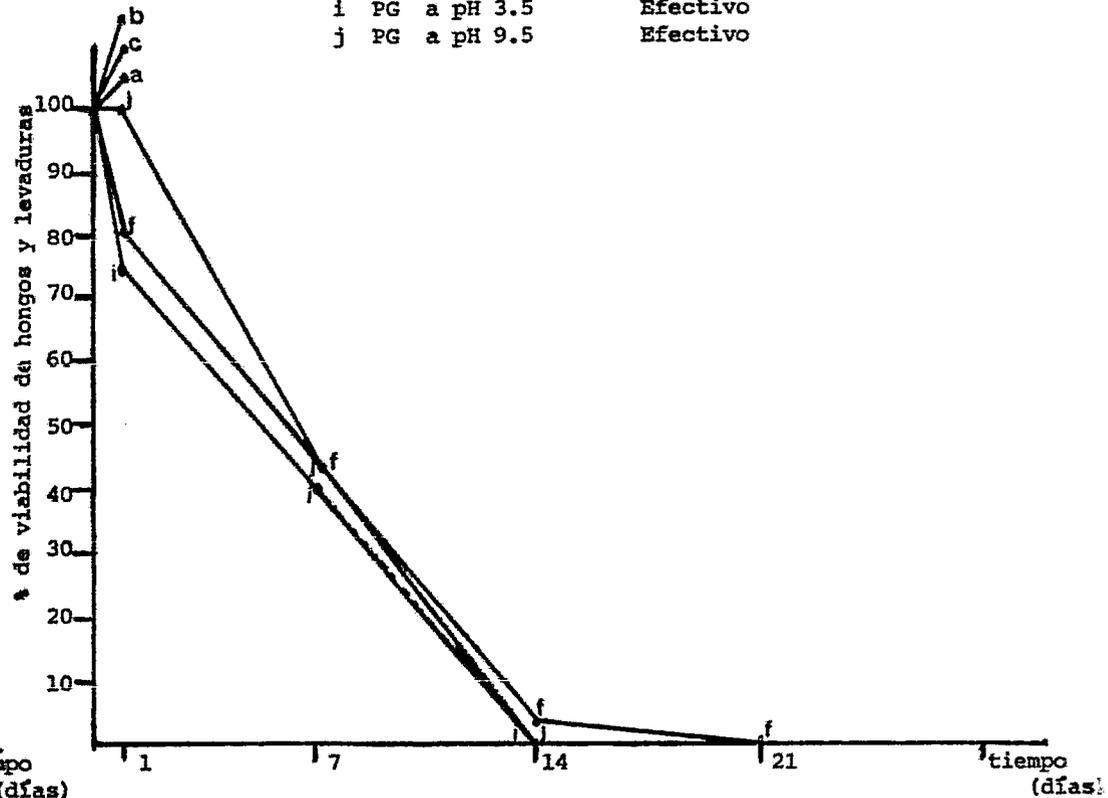
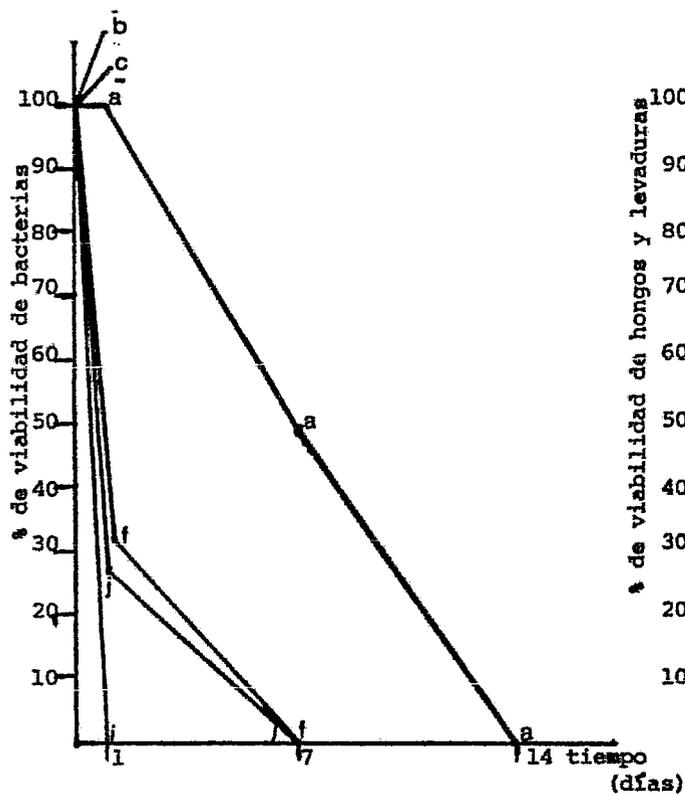


Tabla No. 13 - EFECTIVIDAD DE PROPILLEN GLICOL Y BENZOATO DE SODIO EN MEDIO TRIPTICASEINA SOYA (SCD) A pHs 2 Y 3.5
(+) % DE VIABILIDAD DE BACTERIAS

% de P.G.	% de B.Na.	pH	Tiempo (días)			Resultados
			1	7	14	
-	0.1	2.0	0 ⁽⁺⁾	-	-	Efectivo
-	0.1	3.5	0	-	-	Efectivo
10	0.1	3.5	0	-	-	Efectivo
-	0.3	3.5	0	-	-	Efectivo
-	-	3.5	100	50	0	Inefectivo

Tabla No. 14 - EFECTIVIDAD DE PROPILLEN GLICOL Y BENZOATO DE SODIO EN MEDIO TRIPTICASEINA SOYA (SCD) A pHs 2 Y 3.5.
(+) % DE VIABILIDAD DE HONGOS Y LEVADURAS

% de P.G.	% de B.Na.	pH	Tiempo (días)				Resultados
			1	7	14	21	
-	0.1	2.0	50 ⁽⁺⁾	0	-	-	Efectivo
-	0.1	3.5	100	0	-	-	Efectivo
10	0.1	3.5	0	-	-	-	Efectivo
-	0.3	3.5	0	-	-	-	Efectivo
-	-	3.5	100	-	-	-	Inefectivo

FIGURA 7. EFECTIVIDAD DE PROPILENGLICOL Y BENZOATO DE SODIO EN MEDIO TRIPTICASEINA SOYA A PH 2 Y 3.5

Fórmula	Resultados
a Testigo	Inefectivo
N B de Na 0.1% a pH 3.5	Efectivo
O B de Na 0.3% a pH 3.5	Efectivo
P B de Na 0.1%+PG 10% a pH 3.5	Efectivo
Q B de Na 0.1% a pH 2	Efectivo

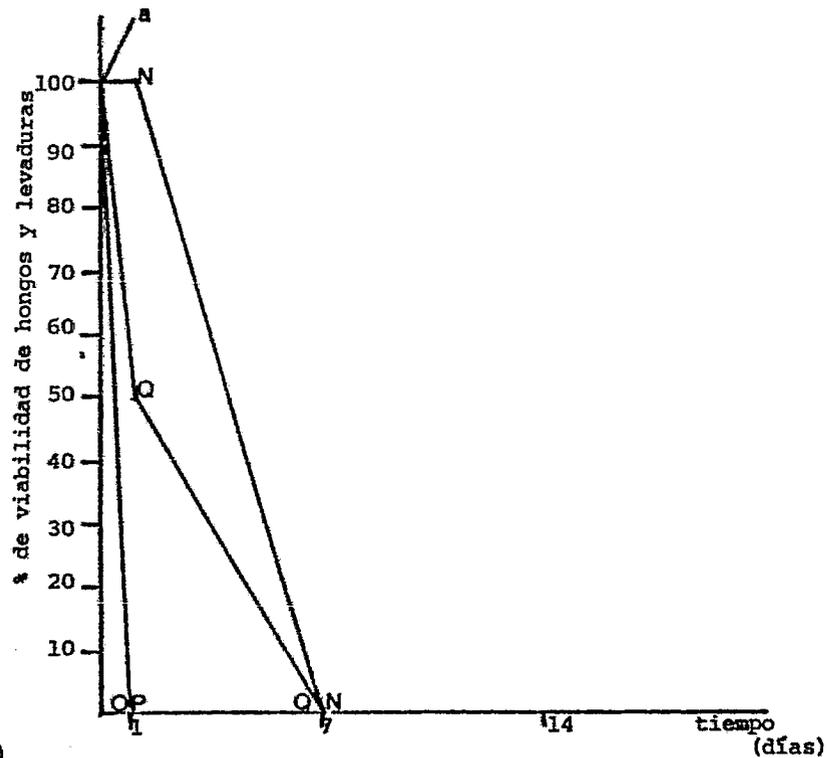
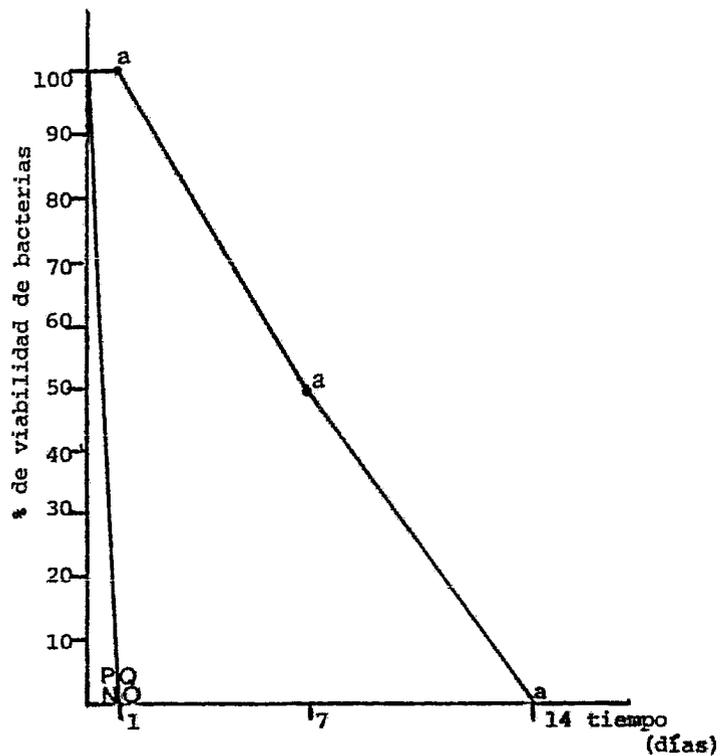


Tabla No. 15. EFECTIVIDAD DE PROPILEN GLICOL Y BENZOATO DE SODIO EN MEDIO TRIPTICASEINA SOYA (SCD) A pH 5.
(+) % DE VIABILIDAD DE BACTERIAS

% de P.G.	% de B.Na.	Tiempo (dias)			Resultados
		1	7	14	
-	0.1	>100 ⁽⁺⁾	-	-	Inefectivo
10	0.1	>100	-	-	Inefectivo
-	0.3	100	33	7	Inefectivo
20	0.05	100	0	-	Efectivo
20	0.1	33	0	-	Efectivo
30	0.05	23	0	-	Efectivo
30	0.1	18	0	-	Efectivo

Tabla No. 16. EFECTIVIDAD DE PROPILEN GLICOL Y BENZOATO DE SODIO EN MEDIO TRIPTICASEINA SOYA (SCD) A pH 5.
(+) % DE VIABILIDAD DE HONGOS Y LEVADURAS.

% de P.G.	% de B.Na.	Tiempo (dias)					Resultados
		1	7	14	21	28	
-	0.1	>100 ⁽⁺⁾	-	-	-	-	Inefectivo
10	0.1	>100	-	-	-	-	Inefectivo
-	0.3	100	70	36	0	-	Inefectivo
20	0.05	100	62	20	0	-	Efectivo
20	0.1	100	60	12	0	-	Efectivo
30	0.05	85	50	0	-	-	Efectivo
30	0.1	70	38	0	-	-	Efectivo

FIGURA 8. EFECTIVIDAD DE PROPILENGLICOL Y BENZOATO DE SODIO
EN MEDIO TRIPTICASEINA SOYA A PH 5

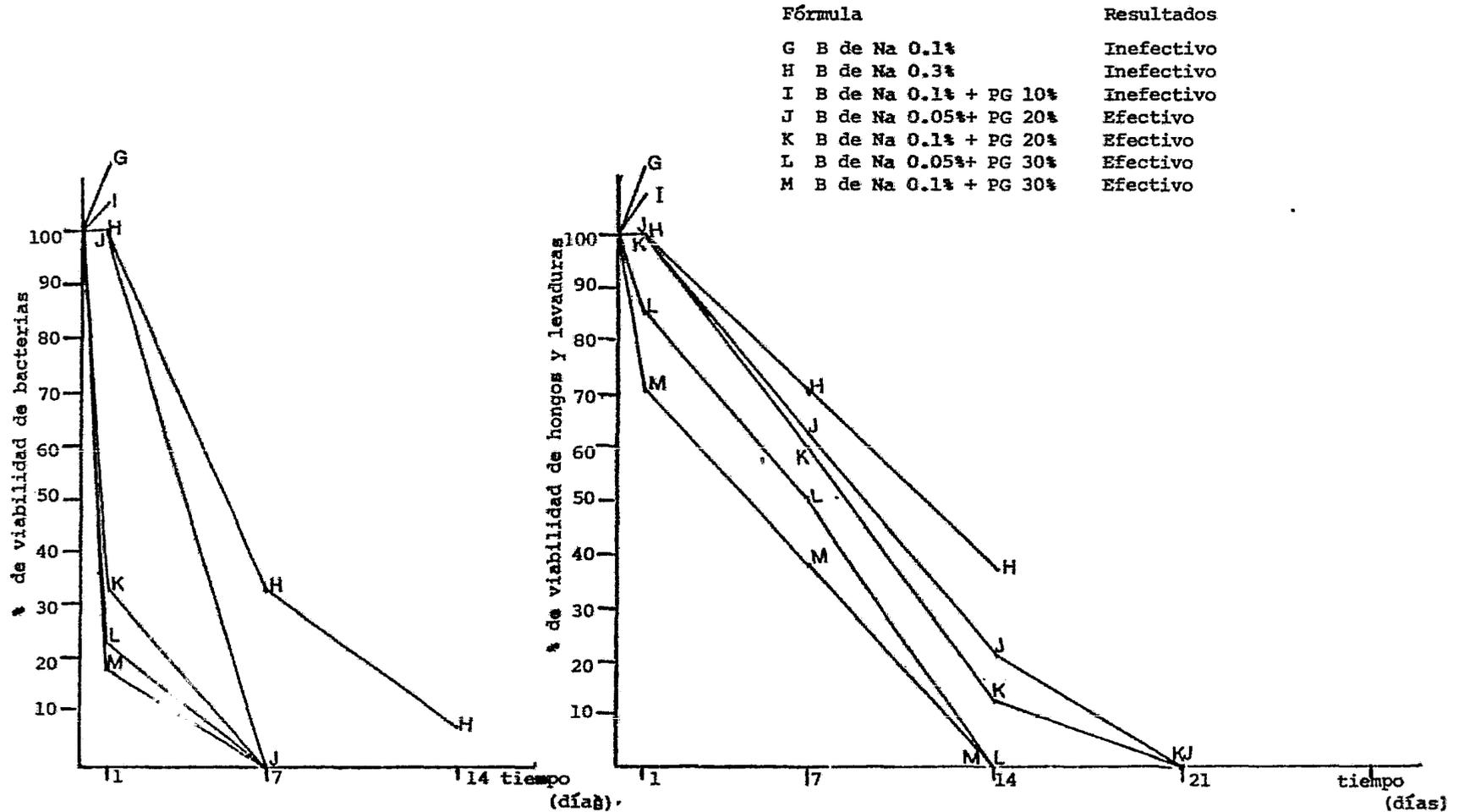


Tabla No. 17. EFECTIVIDAD DE PROPILLEN GLICOL Y BENZOATO DE SODIO EN MEDIO TRIPTICASEINA SOYA (SCD) A pH 7.3.
(+) % DE VIABILIDAD DE BACTERIAS.

% de P.G.	% de B.Na.	Tiempo (días)			Resultados
		1	7	14	
-	0.1	>100 ⁽⁺⁾	-	-	Inefectivo
-	0.3	>100	-	-	Inefectivo
20	0.05	100	66	36	Inefectivo
20	0.1	100	33	18	Inefectivo
30	0.05	66	26	10	Inefectivo
30	0.1	66	20	5	Inefectivo

Tabla No. 18. EFECTIVIDAD DE PROPILLEN GLICOL Y BENZOATO DE SODIO EN MEDIO TRIPTICASEINA SOYA (SCD) A pH 7.3.
(+) % DE VIABILIDAD DE HONGOS Y LEVADURAS.

% de P.G.	% de B.Na.	Tiempo (días)				Resultados
		1	7	14	21	
-	0.1	>100 ⁽⁺⁾	-	-	-	Inefectivo
-	0.3	>100	-	-	-	Inefectivo
20	0.05	100	76	40	-	Inefectivo
20	0.1	100	66	28	-	Inefectivo
30	0.05	100	48	14	-	Inefectivo
30	0.1	100	42	8	-	Inefectivo

FIGURA 9. EFECTIVIDAD DE PROPILENGLICOL Y BENZOATO DE SODIO EN MEDIO TRIPTICASEINA SOYA A PH 7.3

Fórmula	Resultados
b Testigo	Inefectivo
A B de Na 0.1%	Inefectivo
B B de Na 0.3%	Inefectivo
C B de Na 0.05%+PG 20%	Inefectivo
D B de Na 0.1%+PG 20%	Inefectivo
E B de Na 0.05%+PG 30%	Inefectivo
F B de Na 0.1%+PG 30%	Inefectivo

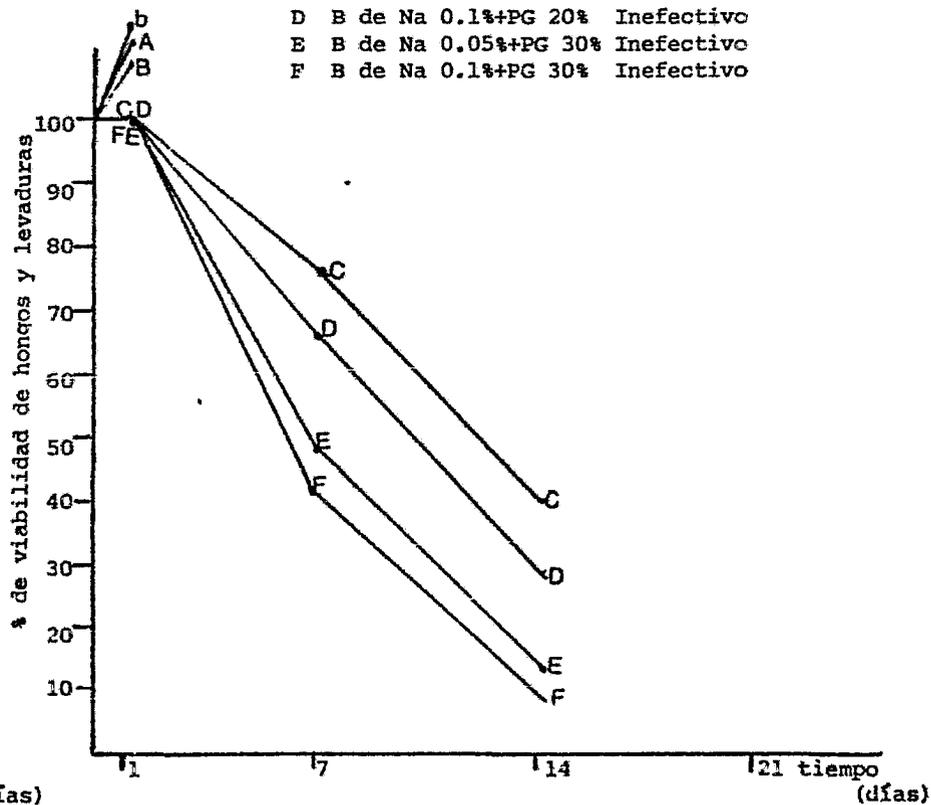
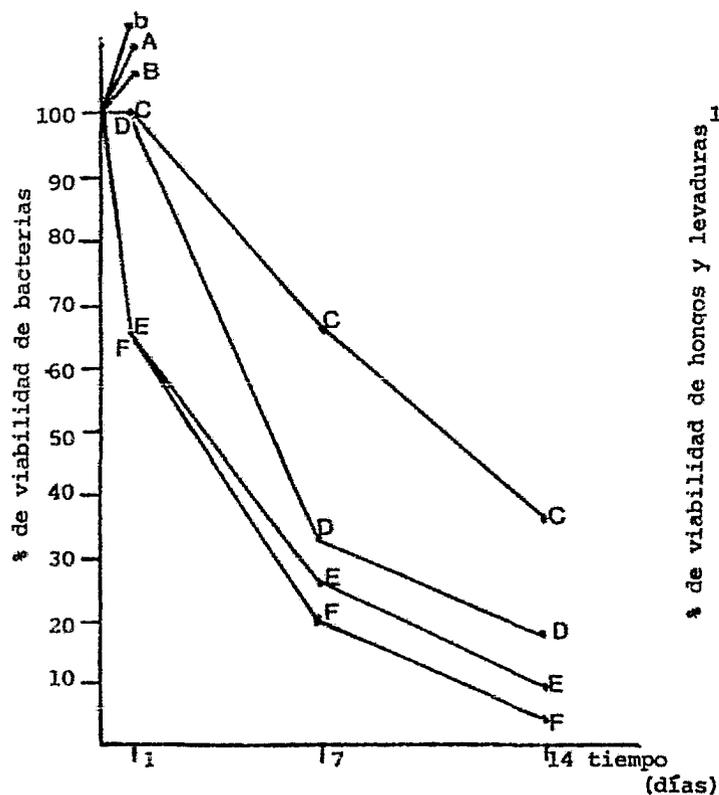


Tabla No. 19. EFECTIVIDAD DE METIL Y PROPILO PARABENOS EN MEDIO TRIPTICASEINA SOYA (SCD) A pH 3.5.

(+) % DE VIABILIDAD DE BACTERIAS.

% de M.P.	% de P.P.	Tiempo (días)			Resultados
		1	7	14	
-	-	100 ⁽⁺⁾	50	0	Inefectivo
0.1	0.02	0	-	-	Efectivo

Tabla No. 20. EFECTIVIDAD DE METIL Y PROPILO PARABENOS EN MEDIO TRIPTICASEINA SOYA (SCD) A pH 3.5.

% DE VIABILIDAD DE HONGOS Y LEVADURAS.

% de M.P.	% de P.P.	Tiempo (días)			Resultados
		1	7	14	
-	-	>100 ⁽⁺⁾	-	-	Inefectivo
0.1	0.02	50	0	-	Efectivo

FIGURA 10. EFECTIVIDAD DE METIL-PROPILO PARABENOS EN MEDIO TRIPTICASEINA
SOYA A PH 3.5

Fórmula	Resultados
a Testigo	Inefectivo
R Metil-Propil Parabenos (0.1-0.02%)	Efectivo

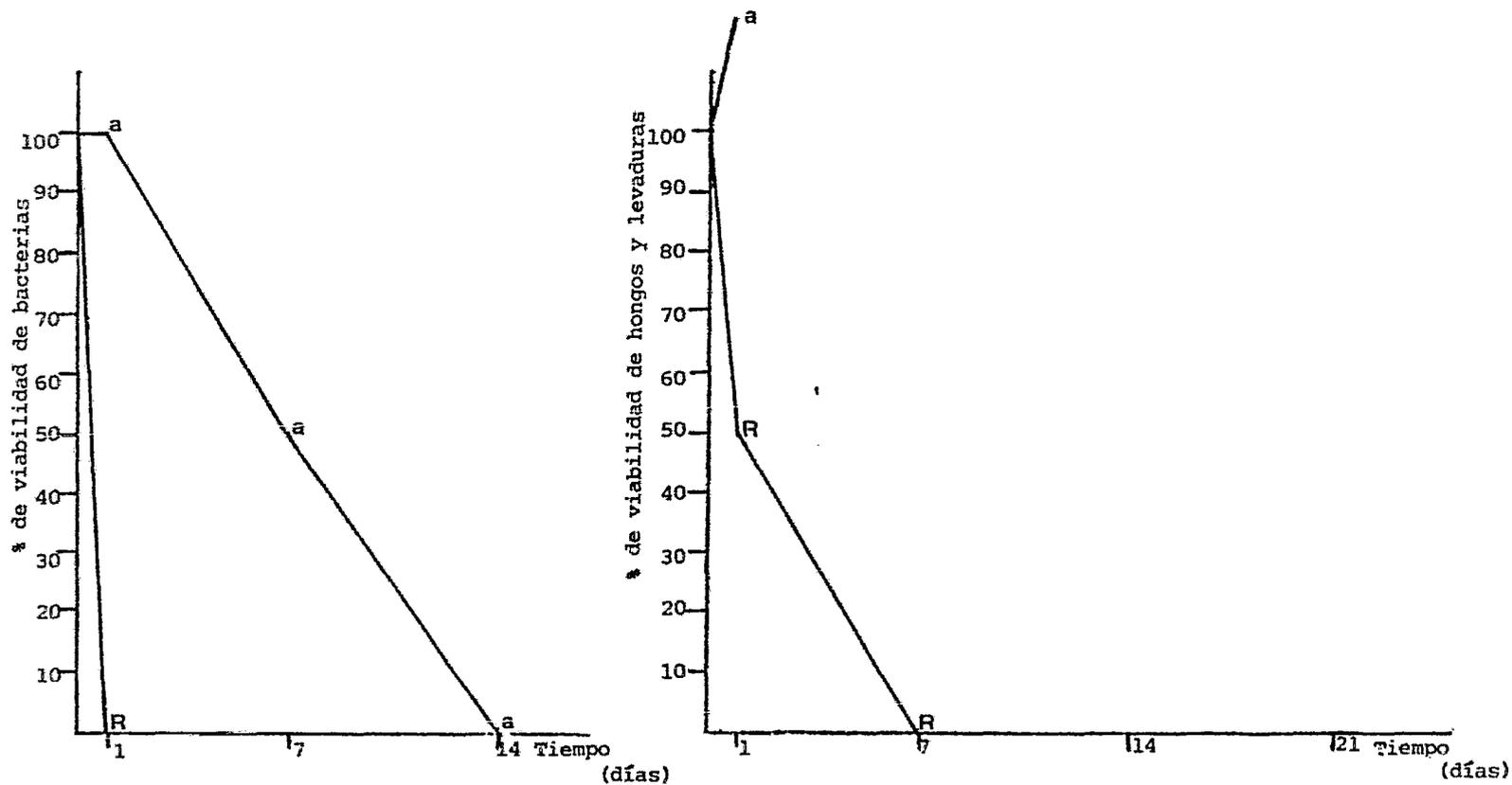


Tabla No. 21. EFECTIVIDAD DE PROPILLEN GLICOL Y NENIL-PROPI
 PARABENOS EN MEDIO TRIPTICASEINA SOYA (SCD) A
 pH 7.3.

(+) % DE VIABILIDAD DE BACTERIAS.

% de P.G.	% de M.P.	% de P.P.	Tiempo (dias)			Resultados
			1	7	14	
-	-	-	>100(+)	-	-	Inefectivo
-	0.1	0.02	100	110	-	Inefectivo
5	0.1	0.02	100	110	-	Inefectivo
10	0.1	0.02	66	16	4	Inefectivo
20	0.1	0.02	33	2	0	Efectivo

Tabla No. 22. EFECTIVIDAD DE PROPILLEN GLICOL Y METIL-PROPI
 PARABENOS EN MEDIO TRIPTICASEINA SOYA (SCD) A
 pH 7.3.

(+) % DE VIABILIDAD D E HONGOS Y LEVADURAS

% de P.G.	% de M.P.	% de P.P.	Tiempo (dias)				Resultados
			1	7	14	21	
-	-	-	> 100(+)	-	-	-	Inefectivo
-	0.1	0.02	100	100	-	-	Inefectivo
5	0.1	0.02	100	100	-	-	Inefectivo
10	0.1	0.02	100	55	8	-	Inefectivo
20	0.1	0.02	70	30	0	-	Efectivo

FIGURA 11. EFECTIVIDAD DE PROPILLEN GLICOL Y METIL-PROPILO PARABENOS EN MEDIO TRIPTICASEINA SOYA A PH 7.3

Fórmula	Resultados
b Testigo	Inefectivo
S M y P Parabenos	Inefectivo
T M y P Parabenos y PG 5%	Inefectivo
U M y P Parabenos y PG10%	Inefectivo
V M y P Parabenos y PG20%	Efectivo

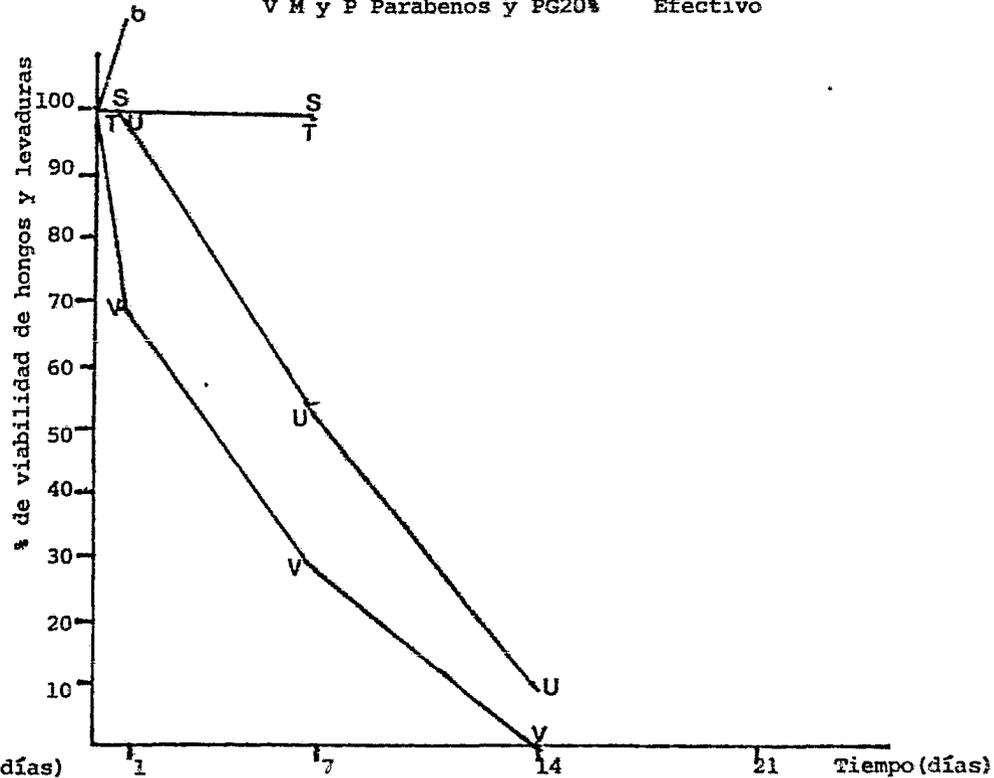
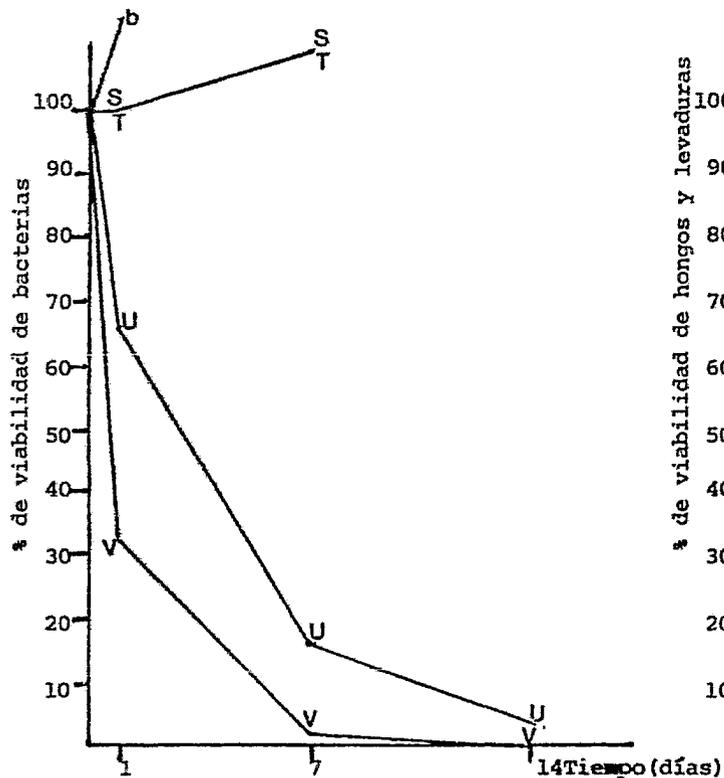


Tabla No. 23. EFECTIVIDAD DE PROPILLEN GLICOL Y METIL-PROPILOPARABENOS EN MEDIO TRIPTICASEINA SOYA (SCD) A pH 9.5.

(+) % DE VIABILIDAD DE BACTERIAS.

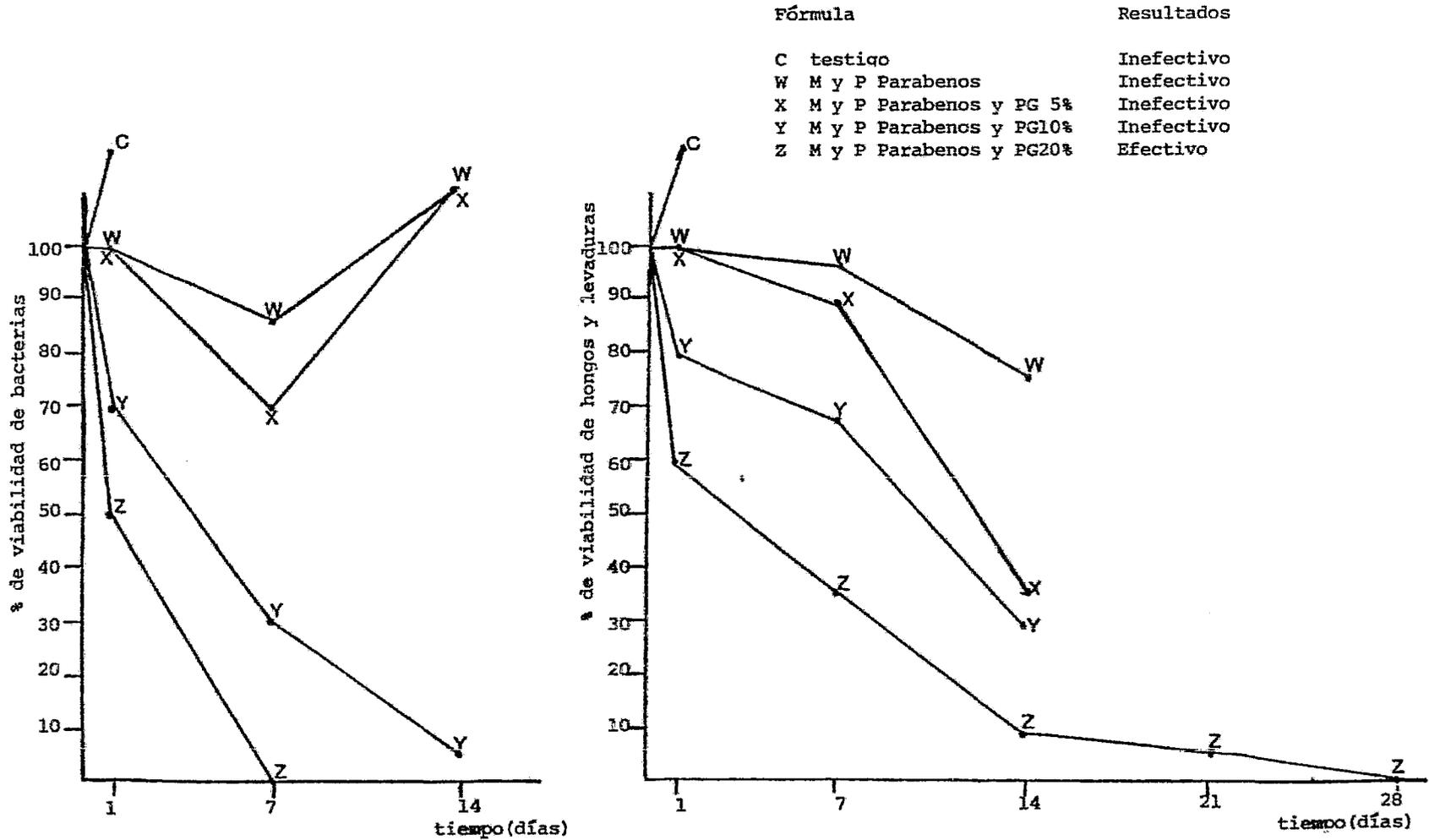
% de P.G.	% de M.P.	% de P.P.	Tiempo (dias)			Resultados
			1	7	14	
-	-	-	>100(+)	-	-	Inefectivo
-	0.1	0.02	100	86	110	Inefectivo
5	0.1	0.02	100	70	110	Inefectivo
10	0.1	0.02	70	30	4	Inefectivo
20	0.1	0.02	50	0	-	Efectivo

Tabla No. 24. EFECTIVIDAD DE PROPILLEN GLICOL Y METIL-PROPILOPARABENOS EN MEDIO TRIPTICASEINA SOYA (SCD) A pH 9.5.

(+) % DE VIABILIDAD DE HONGOS Y LEVADURAS.

% de P.G.	% de M.P.	% DE P.P.	Tiempo (dias)					Resultados
			1	7	14	21	28	
-	-	-	>100(+)	-	-	-	-	Inefectivo
-	0.1	0.02	100	97	77	-	-	Inefectivo
5	0.1	0.02	100	90	36	-	-	Inefectivo
10	0.1	0.02	80	68	30	-	-	Inefectivo
20	0.1	0.02	60	36	10	7	0	Efectivo

FIGURA 12. EFECTIVIDAD DE PROPILENGLICOL Y METIL-PROPIL PARABENOS EN MEDIO TRIPTICASEINA SOYA A PH 9,5



VI. DISCUSION DE RESULTADOS

Al estudiar la efectividad conservadora del propilen glicol en un medio acuoso se encontró que la concentración mínima que cumple con los requisitos establecidos en la prueba para ser efectiva es de 15% a partir de la cual aumenta su efectividad conservadora pasando de una actividad bacteriostática a una bactericida. En las tablas No. 1 y No. 2 y en la figura No. 1 se muestran los resultados obtenidos en las diferentes concentraciones probadas de Propilen glicol en medio acuoso.

Si adicionamos azúcar en una concentración de 30% a un medio acuoso y probamos la efectividad conservadora del propilen glicol en dicho medio, obtenemos los resultados descritos en las tablas No. 3 y No. 4 en donde observamos que la efectividad del propilen glicol es la misma que cuando no está presente el azúcar en el medio, esto en cuanto a bacterias ya que para hongos y levaduras observamos que a bajas concentraciones de propilen glicol y en su ausencia hay un incremento del número inicial de microorganismos, lo que hace pensar que el azúcar sirve como nutriente en medios con baja concentración de propilen glicol. En todos aquellos casos donde el número inicial de microorganismos se ve incrementado durante el transcur

so del período de prueba se suspende la prueba y se considera inefectivo.

Se sabe que el azúcar no es efectivo como conservador a concentraciones menores de 65%. Sin embargo en las tablas No. 5 y 6 se puede observar que en presencia de propilen glicol - hay un cierto efecto sinérgico, a una concentración de 40%. - También se observa que el propilen glicol a una concentración de 10%, cuando se utiliza solo, es inefectivo como conservador de un medio acuoso.

Un multivitamínico es un medio rico en nutrientes, al cual es necesario adicionar un conservador ya que el número - inicial de microorganismos aumenta en él como si se tratara de un medio de crecimiento. El azúcar al 60% sigue siendo inefectivo como conservador, sin embargo se puede disminuir esta concentración si adicionamos propilen glicol produciendo un buen efecto conservador para este medio, los datos se encuentran resumidos en las tablas 7 y 8.

El medio trintricaseína soya, se utilizó porque, debido a sus componentes, es sumamente rico en nutrientes para bacte---rias, hongos y levaduras, difícilmente se encontrará en el mercado una formulación más favorecedora al crecimiento de micro-

organismos que este medio enriquecido.

La concentración de propileno glicol que es efectiva para la conservación del medio SCD es de 40%, probando así que el medio es difícil de preservar. Otro factor que favorece el crecimiento de los microorganismos es el pH, en este caso se encuentra muy cercano a la neutralidad (7.3), lo que hace aún más difícil la conservación del medio. En las tablas 9 y 10 se observa como a concentraciones menores de 40% de propileno glicol no se cumple con los requerimientos establecidos en la prueba de efectividad de un conservador.

Una vez que se ha establecido que el propileno glicol es efectivo a una concentración de 40% para conservar el medio SCD, se hizo una comparación de la efectividad de esta misma concentración usando diferentes valores de pH, con el fin de conocer la influencia del pH en el efecto conservador. Como se muestra en la tabla No. 11 a un pH de 3.5 no es necesario adicionar un conservador para protegerlo de las bacterias, pero la tabla No. 12 nos muestra que en el mismo medio al mismo pH si es necesario adicionar un conservador para protegerlo de hongos y levaduras. Al adicionar propileno glicol (40%) a este medio, el efecto conservador es evidente como se muestra en

en ambas tablas. En el medio con pH 9.5 se desarrollan bacterias, hongos y levaduras haciendo necesaria la adición de un conservador. A una concentración de 40% de propileno glicol el efecto conservador que se ejerce es mayor a un pH de 3.5 que a un pH de 9.5 y mucho mayor que a un pH de 7.3.

Se sabe que a pHs ácidos, una formulación puede preservarse por sí sola, aunque como se ve en la tabla No. 14 los hongos y levaduras son resistentes. El benzoato de sodio si se usa a pHs ácidos mayor es su efectividad, por lo que en este caso al usar benzoato de sodio a pHs 2 y 3.5 no es necesaria la adición de propileno glicol.

En las tablas 15 y 16 podemos observar como es necesaria la adición de una cantidad mayor de benzoato de sodio para ejercer un buen efecto conservador debido a la influencia del pH del medio que está más cercano a la neutralidad. Aquí se observa un efecto sinérgico si adicionamos propileno glicol.

Los resultados que nos muestran las tablas 17, 18 y figura 9, son muy semejantes a los resultados obtenidos en las tablas 9 y 10 y figura 5, usando una concentración de 20 y 30% de propileno glicol, lo que nos indica que el benzoato de sodio no se puede considerar efectivo como conservador a un pH de

7.3, aún aumentando la concentración de benzoato de sodio a 0.3% no se ve que ejerza algún efecto, por lo que también se puede decir que en este caso no hay ningún efecto sinérgico y que el propileno glicol está actuando solo.

La mezcla de metil y propil parabenos son usados muy comúnmente en la industria farmacéutica para la preservación de productos orales a las concentraciones empleadas en el presente estudio. Las tablas 19 y 20 y figura 10 nos muestran que a un pH de 3.5 no es necesaria la adición de propileno glicol para ejercer un buen efecto conservador.

Las tablas 21 y 22 y figura 11 nos muestran que la mezcla de metil y propil parabenos no es efectiva para conservar un medio tan nutritivo como el SCD a pH 7.3. Si se adiciona propileno glicol a las mismas concentraciones de parabenos, podemos ver que se requiere una concentración baja de propileno glicol para proteger completamente al medio de la contaminación microbiana ya que la concentración de 20% es la mitad de la que se requiere en ausencia de parabenos para conservar el mismo medio.

En la tabla 23 se observa que en presencia de los parabenos y a bajas concentraciones de propilen glicol (5%) la bacteria (en este caso se trata de *Pseudomonas aeruginosa* ATCC - 9027) sufre primero una adaptabilidad al medio y posteriormente comienza a multiplicarse lo que explica el aumento en el % de viabilidad a partir del día 14. Al igual que a pH 7.3 (tablas 21 y 22), la concentración efectiva que se tiene que adicionar a la mezcla de parabenos es de 20% de propilen glicol. A diferencia del benzoato de sodio la mezcla de parabenos no se ve alterada por el efecto del pH en el medio.

VII. CONCLUSIONES

Al formular un nuevo producto es necesario comprobar la efectividad del sistema conservador presente para asegurar la protección que se tiene frente a las diversas fuentes de contaminación microbiana, para esto es conveniente efectuar "La prueba de efectividad de los conservadores" tanto en muestras frescas como en estabilidad.

Al realizar una prueba de efectividad de un conservador dado, para poder decir que la concentración efectiva que se ha encontrado sirve para proteger cualquier formulación, es necesario realizar la prueba en una formulación prototipo que sea representativa de las que se encuentran dentro de la industria farmacéutica como es el medio tripticaseína soya (SCD), no es recomendable realizarla en medios que resultan fáciles de proteger como son: acuoso, jarabes o multivitamínicos.

Se encontró que el propileno glicol presenta actividad conservadora total a una concentración de 40%.

El azúcar a concentraciones de 65% no es efectivo como conservador, pero a concentraciones por arriba de 40%, puede potenciar la acción conservadora del propileno glicol.

El benzoato de sódio sólo es efectivo como conservador - total a un pH inferior de 3.5 cuando se usa a una concentra- ción de 0.1%, combinado con propilen glicol al 20% es efectivo hasta un pH de 5 usando una concentración de 0.05%.

En pHs neutros o alcalinos no tiene actividad como con- servador a ninguna concentración el benzoato de sódio.

Al usar la combinación de metil-propil parabenos (0.1 - 0.02%) se comprobó que es efectiva como conservador total a - un pH de 3.5 y combinado con propilen glicol al 20% es efecti- vo a pH hasta de 9.5.

Usando la combinación de propilen glicol y otros conser- vadores se puede disminuir la concentración que se emplea de cada uno en forma individual, aumentándose la efectividad con- servadora del sistema.

Si se desarrolla una nueva formulación particular que - contenga una concentración de propilen glicol sola o combinada con los conservadores empleados en este estudio que sea menor a la efectiva, es necesario efectuar la prueba de eficacia de los cónservadores en ese caso específico.

VIII. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Helman, J.
Farmacotecnia teórica y práctica, Tomo V.
Cía. Editorial Continental, S.A. México, 1980
- 2.- Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition.
Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1980.
- 3.- Castellan, W. G.
Fisicoquímica.
Fondo educativo interamericano, S.A. México, 1976.
- 4.- Lachman, L. and Liberman, H.A.
The theory and Practice of Industrial Pharmacy.
Lea & Febreger. Philadelphia, 1980.
- 5.- Parrot, L. E.
Pharmaceutical Technology. 3th edition.
Burgess Publishing Co. USA 1971.
- 6.- U.S.P. XX and N.F. XV.
July 1, 1980.
- 7.- Banker, S. G. and Rhodes, T. Ch.
Modern Pharmaceutics.
Marcel Dekker Inc. U.S.A. 1979.

- 8.- Helman, J.
Farmacotecnia teórica y paráctica, Tomo VIII.
Cía. Editorial Continental, S.A. México, 1980.
- 9.- Hugo, W.B. and Russell, A.D.
Pharmaceutical Microbiology.
Blackwell Scientific. Oxford London, 1977.
- 10.- Sagarin, E. and Balsam, M.S.
Cosmetics Science and Technology. Vol. Three.
Ed. Board.
- 11.- Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 27th edition,
edited by Ainhey Wode, The pharmaceutical Press,
London, 1978.
- 12.- Prickett, P.S. and Murray H.L.
J. Pharm. Sci., 50, 316 (1961).
- 13.- Barr, Martin.
Am. J. of Pharmacy. 137, 107 (1965).
- 14.- The Merck Index, 9th edition.
Published by Merck & Co. , Inc. Rahway, N.Y. 1976.
- 15.- Osol, A. and Pratt, R.
The United States Dispensatory.
J.B. Lippincott Co. Philadelphia Toronto. 1973.

- 16.- Goodman, L.S. and Gilman, A.
Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 5^a Edición
Ed. Interamericana, S.A. México. 1979.
- 17.- Aalto, T.R., Firman, M.C. and Rigler, N.E.
J. of the Am. Pharmaceutical Association,
Vol. XLII No. 8 August, 1953.
- 18.- Brock, T.D.
Biología de los microorganismos.
Ediciones Omega, S.A. Barcelona, 1976.
- 19.- Cowen, R.A. and Steiger, B.
J. Soc. Cosmet. Chem. 27 467-481 (1976).
- 20.- Giok, T. T. and Wilson, R. Ch.
J. of the Parenteral Drug Association,
Vol. 34. No. 6 Nov. - Dec. 1980.
- 21.- East, M. J.
Aust. J. Hosp. Pharm., Vol. 10. No. 2. 1980.
- 22.- Fassihi, A. R., Parker, M. S. and Dingwall, D.
Drug Devel. Ind. Pharmacy. Vol. 4 No. 6. 1978.
- 23.- Microbiological Preservative Test for Parenteral and
Ophthalmic Preparations.
Committee on Preservation of Parenteral and Ophthalmic
Preparations P.M.A. Biological Section.
October 30, 1967.