

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
 FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

DETERMIN...
 END 40:;-I
 'A slip 4 ai)... URFURAL
 717:44
 ,t • Atrir'14,1-. O)

21

emle Nib

tif

qH 4 |||||

?1,:iU) -r?frme •; Mblg--
 n

m 17
 itke a4. :-

Rpf^ cf **re(' i'** FL
 - \ (1)

'C) N \ ,>' \ ,>' <CZ- '4' } (\)
 1.5:: \ -Th<3 s'

b 1' .ors
 Para olifir arTitulo de

QUIMICA FARMACEMICA

Guatemala, Mayo de 1993

[110P110A0 IA LA billy WIDAG tit SA aiittJ4 Lt SOMEMALA:
 .__ iiii5) l a c a Centro 1

0 Lo

y LA,

JUNTA DIRECTIVA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

Decano: Licda. Clemencia del Filar Geilvez de Avila
Secretario: Lic. Jose Francisco Monterroso Salinas
Vocal I: Lic. Jorge Rodolfo Perez Folgar
Vocal II: Licda. Thelma Esperanza Alvarado de Gallardo
Vocal /II: ~~Lic. Miguel Orlando Garza Sagastume~~
Vocal IV: Br. Marvin Estuardo Jimenez Bojorquez
Vocal V: Br. Sergio Arturo Almengor Corzo

DEDICATORIA

Dedico *sate* trabajo de teeth:

- A JESUS: Porque si hasta el momento he perseverado es porque EL me ha socorrido.
- A MI MAMA: BERTHA PAIZ, a ti por to esfuerzo y sacrificio de toda una vida, pare hater realidad to sueño... verme una Profesional.
- A MI ESPOSO• CARLOS BARRUTIA, por todo au AMOR. comprensidn y apoyo incondicional.
- A MIS HIJAS: LIZA MARIA Y CRISTHA MARIA, por quitarles un poco de tiempo en *Laminar* mi sueAo.
- A MI ABUELITA: ADRIANA, fisicamente no est6 con nosotros Pero se que le causaria una gran alegria.
- A MIS HERNMANOS: RINALDO Y JORGE MARIO, por todo su carifio
V (MOD.
- A MIS SUEGROS: CARLOS Y ZOILA. que tambien me apoyaron y ayudaron.
- A MIS CURADOS: Con cariAo:
- A MIS COMPAREROS
Y AMIGOS: Any. Toty, Regina, Carmen, Maria Miriam, Lucky, Sandra, Vilma, Chito, Neto, Paty, Virginia, Luis, Eunice, Henry, Jorge, Carlos, Rosmary, kimy.

AGRADECIMIENTOS

A las Licdas. Aracely de Ledn v Rhina Malher por brindarme su spay° en realizar este punto de tesis.

Al Lic. Eltig° Lopez. por abirme las puertas en is Universidad de Del Valle, oars realizar la parts experimental.

Al Laboratorio Bonin. por darme su ayuda on la obtencidn de todo los materiales oue se usaron en este trabajo asi como el use de su *Quip° de laboratorio.

~~A las Sritas. Tanya Ramos v Ligia Orozco. por su avuda invaluable v a todas aaueellas personas Qua de una u otra forms me avudaron en mi formacign v culminacign de mis estudios como son el personal administrativo v de apovo de la facultad. a todos muchas gracias.~~

El presente trabajo de investigación se realizó para determinar si la Dextrosa al 5%, se degrada a 5-Hidroximetil furfural, haciéndolo a diferentes tiempos y temperaturas de esterilización. En estudios previos se encontró que la Dextrosa después del proceso de autoclaveado puede degradarse y formar el 5-Hidroximetil furfural el cual se manifiesta por una coloración amarilla en la solución.

La investigación se realizó con 64 muestras de 100 ml de Dextrosa al 5%, se utilizó en su manufactura el mismo lote de materia prima de Dextrose calidad USP y la misma agua para ~~inyección, el envasado se realizó en condiciones estériles.~~ Se rotularon las muestras como 1,2,3 y 4 para cada tiempo y temperatura de esterilización. Se eligieron temperaturas de 100°C, 121°C, 125°C y 129°C y tiempos de 15, 20, 30 y 40 minutos, respectivamente. Se usaron controles químicos, biológicos y físicos con termómetro absoluto para controlar las condiciones de autoclaveado. Se hicieron combinaciones de temperatura y tiempo de esterilización, luego se procedió a leer en espectrofotómetro las absorbencias.

Con los datos obtenidos se realizó un análisis

estadístico de varianza, lo que indica que la degradación de ~~Dextrosa es proporcional a la temperatura y tiempo de esterilización~~, sin sobrepasar el límite de absorbancia de 0.25. Con esto se demostró que hay una mayor degradación a 5-Hidroximetilfurfural a la temperatura de 125°C y 129°C a los tiempos de 30 y 20 minutos respectivamente, por lo que se debe tener precaución en el incremento de la temperatura y tiempo de cada lote de productos farmacéuticos que contengan D e x t r o s a.

La efectividad del proceso de esterilización para la Dextrosa al 5% según este estudio corresponde a 121°C y 20 minutos, donde se demuestra que su degradación no sale de los límites.

INTRODUCCION

Durante las primeras decadas del Siglo XX hasta los años 50, las preparaciones farmaceuticas correspondian principalmente a sistemas complejos, tal era el caso de los productos obtenidos a partir del extracto de drogas de origen vegetal o animal. Se consideraba en ese entonces que la calidad del producto final obtenido dependia solamente de la calidad en si de la materia prima y de la habilidad del farmaceutico que lo preparaba, lo cual involucraba la estabilidad del medicamento mismo, hasta donde se pudiera observar la conservacion de sus propiedades fisicas. Por consiguiente la estabilidad que presentaba un medicamento era responsabilidad del Quimico Farmaceutico. (1)

Muchos factores inciden sobre la estabilidad de un producto farmaceutico, tales como: actividad del o de los componentes activos o inactivos, degradacion de los mismos, excipientes, proceso de elaboracion, la forma posologica, el sistema de recipientes, revestimiento y cierre, las condiciones ambientales durante el transporte, almacenamiento y manipulacion, y el tiempo transcurrido desde la elaboracion hasta el use del producto. (2)

De acuerdo a esto debe tenerse informacion sobre algun

efecto de degradación química que tenga repercusión en el aspecto biológico, que sea significativo farmacológicamente en el paciente y más aún si es un parenteral masivo o parenterales de gran volumen (suero). (3)

En este estudio se evaluó el 5-hidroximetilfurfural en dextrose al 5% como principal producto de degradación, con base a los límites definidos para ese producto en la farmacopea de los Estados Unidos USP XXII.

Así también, se evaluó la variación de la presencia del ~~5-hidroximetilfurfural, cuando la Dextrose al 5% se somete a~~ diferentes tiempos y temperaturas de esterilización.

ANTECEDENTES

PONCE D'LEON LF., 1,990, hace mencion de la interpretacion del termino estabilidad por el Dr. T. D. Whittet, el cual considera para su analisis, todos aquellos factores que pueden provocar una reduction en la eficacia o un aumento en la toxicidad del medicamento, lo cual puede no ser debido estrictamente a cambios de tipo quimico. (1)

FARMACIA DE REMINGTON 1,987, hace referencia a que la estabilidad de un producto farmaceutico se puede definir como la capacidad de una fórmula en particular en un sistema especifico de envase y cierre para mantenerse dentro de sus especificaciones fisicas, quimicas, microbiológicas, terapeuticas y toxicológicas. (2)

HELMAN J., 1,981, menciona que las evaluaciones de la estabilidad de los productos farmaceuticos **se in** ha separado en estudios sobre estabilidad quimica, incluye bioquimica, y fisicas de las fórmulas. En realidad no existe una linea divisoria absoluta entre estos tres aspectos. Los factores fisicos: calor, luz, humedad, pueden desencadenar reacciones

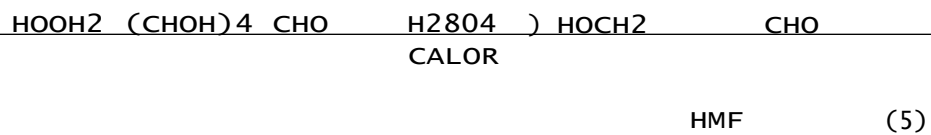
La presencia de impurezas orgánicas en una cantidad considerable, también puede producir la inestabilidad como lo demuestra la reacción de Maillard. La reacción de las aldosas sobre los aminoácidos la estudió Maillard en 1911 sobre una mezcla de glucosa y glicocola. La solución de los dos agentes, calentada a 100 grados centígrados en medio neutro o ácido se colorea progresivamente hasta oscurecer, para pasar por último a negro, la reacción empieza con la formación de un N-óxido, por eliminación de una molécula de agua entre las moléculas de azúcar y de aminoácido. El producto formado sufre una transposición de Amadori y se transforma en 1-deoxi-2-cetosa en equilibrio con la forma enol.

En un segundo tiempo por calentamiento en medio ácido, se forma a partir del producto formado, hidroximetilfurfural y regeneración del aminoácido.

La degradación térmica de las soluciones de glucosa corresponde a un proceso general de catálisis

Acido-bAsica, cuya velocidad depende de la concentration del sustrato. En este caso se ha determined° la energia de activation mediante las constantes de velocidad, medidas de manera grafica a partir de la pendiente de las lineas rectas. Tambien se ha estudiado cinöticamente la degradacion de la glucose en solucion Acida, midiendo la velocidad inicial de formation de 5-hidroximetilfurfural. (4)

CONN Y STUMP, 1,977, refieren que cuando las aldohexosas se calientan con Acidos minerales fuertes, se deshidratan y se transforman en hidroximetilfurfural,



REYNOLDS, J, 1,989, reporta el estudio sobre degradacion de la Dextrosa en calor de esterilizacion, donde se menciona que el furfural ha sido identificado como un producto de la descomposicion de Dextrosa en solucion, despues de un calentamiento prolongado; tambien se han identificado dos Acidos, el Acido 5-hidroximetilfuroico y el Acido furan-2,5-dicarboxilico, en adicon al mayor producto de descomposicion que es el 5-hidroximetilfurfuraldehido

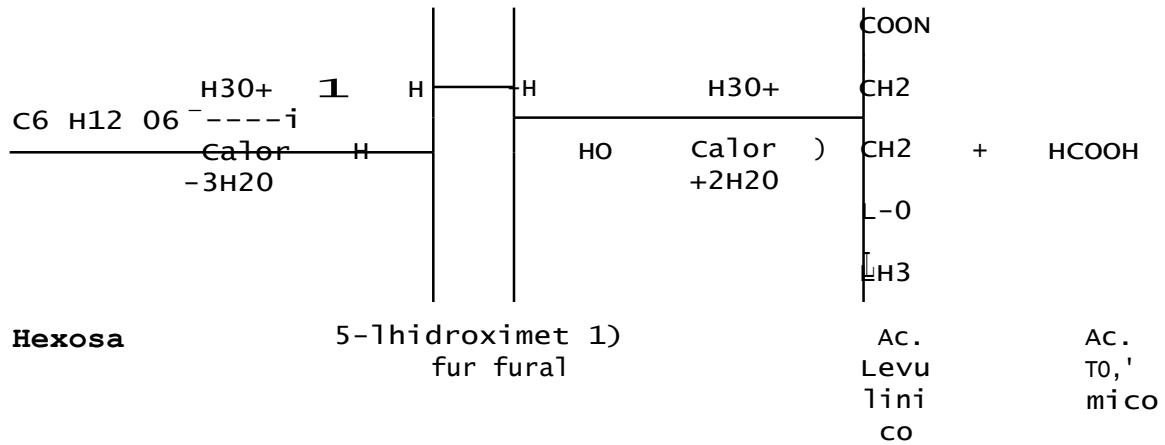
~~(5-HMF), en soluciones de Dextrosa, despues de haber sido autoclaveadas. (6)~~

HOOVER, JE. 197E, dice que a una temperature dada, un porcentaje de descomposicion de solution de glucose varia inversamente con estas concentraciones, la reaction de descomposiciAn esta sujeta en general a una catAlisis Acido-bAsico, y por lo tanto podria esperarse una descomposicien en ~~el autoclaveado, en las soluciones de combinaciones~~ de glucose conteniendo Tones inorgAnicos, y no en soluciones que contienen solamente glucose. (7)

~~THE WHO EXPERT COMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR~~
PHARMACEUTICAL PREPARATIONS, 1986, de la Organizac ion Mundial de la salud sugiri6 un estudio de la estabilidad acelerada de sustancias farmaceuticas ampliamente usadas, bajo condiciones tropicales simuladas; iniciando la exposicion durante 30 dias en un ambiente a 50 grados centigrados y 100%. de humedad; despues de este tiempo si no se observara ninguna degradac ion, la temperatura se eleva a 70 grados cent igrados durante un nuevo period° de 3 a 7 dias. En *este* estudio se incluyen dos listados de sustancias, uno de lo cuales corresponde al indite de sustancias que

son degradadas bajo las condiciones empleadas; el otro listado corresponde al índice de sustancias resistentes a la degradación que incluye la Dextrosa (Glucose.). (E)

KIRK & OTHMER, 1951, refiere que cuando se calientan los azúcares con ácidos fuertes, se produce deshidratación con notable producción de derivados del furfural. Las pentosas y los ácidos glucurónicos producen furfural. Las hexosas producen 5-hidroximetilfurfural el cual, por tratamiento ulterior se convierte en los ácidos levulínico y fórmico. La glucosa, la sacarosa y la lactosa, por degradación química, cuando se calientan, pierden agua y toman color oscuro. El producto es el caramelo, que se usa para dar color y sabor a alimentos y bebidas. Calentando con ácidos las pentosas y los ácidos aldohexurónicos, se forma furfural. Esta degradación se realiza en gran escala con materiales crudos que contienen pentosanas, tales como los holtes del maíz. Las hexosas, por el mismo tratamiento, producen 5-hidroximetilfurfural, el cual por mayor degradación produce ácido levulínico. La polimerización del 5-hidroximetilfurfural da compuestos de color oscuro. (9,17)



OSOL, FARRAR B. ^{1, 950}, menciona que las soluciones de Dextrose hechas de pura azúcar, no deben decolorarse en autoclave, pero puede tener una reacción **Acida**, por esta razón Williams y Swett propusieron agregar a ellas una mezcla de buffers de monopotasio y fosfato dipotásico. Otra sustancia como por ejemplo **citrato** de sodio al 0.25% han sido usadas para el mismo **propósito**. Pero cualquier esfuerzo por mantener el pH constante es compensado por un aumento de la coloración de la solución, con frecuencia manifestándose como caramelización, las temperaturas altas y largos tiempos de esterilización den más intensa la coloración.

Los estados de coloración de dextrose pueden ser **debidos** a impurezas, tal como el Acid° levulinico y el hidroximetilfurfural, los experimentos de Englis y

Manahan, indican que muestras puras de dextrosa desarrollan color en caliente al igual que soluciones en presencia de buffer; estos investigadores establecen ~~que la dextrosa sufre una considerable conversión de~~ cetosas, sobre todo la levulosa, en soluciones con presencia de buffer de fosfato a pH inicial de 6.4 a 6.6 que han sido autoclaveadas. (10)

KIRK & OTHMER, 1,983, refieren que la sucrose por una degradación térmica, en general degradación en seco a temperaturas de 90 a 200 grados centígrados empiezan a partir de la formación de glucosido seguido por una condensación y de formación de agua. A temperaturas de 170 a 210 grados centígrados, esta reacción se transmite como una caramelización, y las mezclas de estos productos formados son útiles comercialmente como caramelo. A altas temperaturas el rompimiento C-C ocurre a partir de 200 a 300 grados centígrados, seguido por una formación de moléculas pequeñas (300 a 500 grados centígrados) y una formación de materiales no característicos comenzando de 500 a 800 grados centígrados. La degradación térmica en soluciones produce varios compuestos principalmente el 5 hidroximetilfurfural. (11)

La reaction de degradacion de sucrosa y otros azacares se dan por el metodo termal, asi cuando se calienta la sucrosa a temperaturas arriba del punto de ebullicion (180 grados centigrados), rapidamente es descompuesto con la formation de mezclas complejas de compuestos volatiles con: 2-butanona; 2-metil-2-ciclopentanona; 2-hidroxi-3-metil-2-ciclopentano-1-ona; 2-acetofuran; 5-metil-2(5H)-furona; furfural; 5-metilfurfural; 5-hidroximetilfurfural; 2,5-dimetilfuran; γ -butirolactona; 3-hidroxi-2-metil-4H-piran-4-ona; y fenol; y residuos no volatiles conteniendo glucosa; levoglucosan; levoglucosona; 1,4: 3,6-di-anhidroglucosa y polimeros. La intensidad del color obscuro de los productos, conocido como azúcar quemada "caramelo", es ampliamente usada como agente colorante en bebidas y comidas. En la fabricacion catalitica, hidroxido de sodio, amoniaco y bisulfito de amonio, son agregados para incrementar la potencia de tintura y para la modificacion conveniente del caramelo en aplicaciones particulares. La sucrosa puede reemplazarse por glucosa, alta dextrosa equivalente (DE), jarabe de maiz, o jarabe invertido, el cual carameliza a inferiores temperaturas, tipicamente a 130 grados centigrados. El producto es usualmente especificado por test analiticos rigurosos; sin embargo estas

composiciones conducen a problemas en aditivos de comidas de control regulado. (11)

BROWNE Y ZERBAN, 1,955, refieren ' respecto a la determinación del hidroximetilfurfural en el caso de productos comerciales de azúcar invertido producido usualmente por métodos de hidrólisis ácida, y proponen tests para su detección los cuales son referidos como sigue: La determinación cuantitativa del hidroximetilfurfural fueron estudiados por Troje, que describe tres métodos diferentes: 1) procedimiento colorimétrico, utilizando la reacción de Fiehe's con resorcinol y ácido hidroclorehídrico y comparandolo con estándares conocidos. 2) método gravimétrico, el hidroximetilfurfural se usa utilizando un duplicado con pologlucinol, y el pologliicido se pesa. 3) método titrimétrico, el hidroximetilfurfural es tratado con un exceso de solución alcalina de iodo, y después de la acidificación el exceso de iodo es determinado con estándar de solución de tiosulfato. El hidroximetilfurfural en el caso de productos de sacarina es primero extraído con acetato de etilo seco o éter. (12)

Schou y Abildgaard, han encontrado que el

hidroximetilfurfural muestra una banda de absorción ultravioleta, con un máximo de longitud de onda de 282.5 μ . ~~La miel pura de abejas da un incremento~~ de absorción con decrecimiento de longitud de onda, pero la banda de absorción no es en ultravioleta. El hidroximetilfurfural en mieles artificiales y mezclas con miel de abejas pueden estimarse por espectrofotometria mediante la comparación con estandar puro de hidroximetilfurfural. (12)

JUSTIFICACIONES

La solución de Dextrosa al 5% es un producto parenteral, que se administra generalmente a pacientes hospitalizados por diferentes causas (ver indicaciones y uses en anexo #1); debe encontrarse en óptimas condiciones para ser administrada. Con relación a esto se tuvo la inquietud de evaluar el mayor producto de degradación de la Dextrosa el cual es el 5-hidroximetilfurfural, que da una coloración amarilla a la solución, ya que dicha coloración podría ser un parámetro de duda para su uso. De acuerdo a esto se estableció si se cumple con los requerimientos de la USP XXII.

Los resultados obtenidos son una información valiosa **para la** Industria Farmacéutica que elabora estos productos **para** dar datos reales sobre tiempos y temperaturas óptimas de esterilización.

onaRTIVOS

1. Determiner la degradación de la Dextrose cuando se eerie la temperature y el tiempo de esterilización e identificandola con el mayor producto de degradación, el 5-Hidroximetilfurfural.
2. Determiner que tiempo y temperature de esterilización produce la maxima degradation de la Dextrose. Para eatablecer las conditions Optimas de esterilización por calor hUmedo.

HIPOTESIS

Durante el proceso de esterilización tanto el tiempo **COMO** la temperatura mayor de 121 grados y 15 minutos, son factores que contribuyen a la degradación de la Dextrose a 5-hidroximetilfurfural.

MATERIALES Y METODOS

1.- UNIVERSO [X] TBNE6NU.

Constituido por 64 muestras de Dextrosa - al 5%, en grupos de 4, para someterlas a diferentes tiempos y temperaturas de esterilización para la investigación del 5-Hidroximetilfurfural. La manufactura de las muestras se realice en los Laboratories Bonin al igual que las lecturas en el espectrofotometro, y en el Departamento de Farmacia Industrial de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos y la Universidad del valle. se festejó el proceso de esterilización por calor húmedo .

2.8- MEIOS:

a: Recursos Humanos

- La autora de la tesis.
- Licda. Aracely de León Amesquita, asesora del trabajo de la tesis.
- Licda. Rina Malher, co-asesora del trabajo de tesis.

b: Recursos Materiales:

- Material y Equipo:
 - Viales de 100 ml.
 - Tapones de hule

Capsula de aluminio

Beaker de 1,000 ml.

Palen aforado de 1,000 ml.

Probeta de 100 ml.

Embudo de vidrio

Beaker de 100 ml.

Balanza analitica

Espectrofotometro UV

Autoclave

Celdas 1 cm. de cuarzo

- Reactivos:

Agua para inyección calidad USP

Dextrosa monohidratada

Indicadores Químicos, Biológicos y Físicos

3.- PROCEDIMIENTO:

- Preparación de Dextrosa al 5%, acorde a especificaciones de la USP XXII, cuya fórmula es:
Dextrosa , USP 5 g
- Agua para inyección csp ..100 ml
- Envasado en viales de 100 ml (tipo de vidrio I)
- Esterilización en autoclave, según diseño factorial.
- Análisis químico de cada lote según USP XXII
- Determinar 5-hidroximetilfurfural y sustancias relacionadas, mediante el método de la USP XXII: Diluir un volumen de muestra equivalente 1

gramo de $C_6H_{12}O_6$ a 500 ml con agua. Determinar la absorbancia de esta solución en celdas de 1 cm. a 284 nm., usando agua comp blanco. La absorbancia no debe ser mayor de 0.25. (18)

4.- Rgagg QE INVESTIOACION:

at tmestreo: POR MUESTRAS 1, 2, 3 Y 4, NO ALEATORIO

b: ManPio ge la variable:

Factores: TIEMPO: 15, 20, 30 Y 40 (minutos)

TEMPERATURA: 100, 121, 125 Y 128 (oC)

DiseRo factorial:

T I E M P O (MINUTOS)

1
E
M
P
E
R
A
T
U
R
A
S
(op)

	15	20	30	40
100	1 2 3 4	1 L 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4
121	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4
125	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4
128	1 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4
16 X 4 = 64 MUESTRAS				

Ho E 's = 0

Ha E 's = 0

= 0.05

E = Interaccien: la combinacion de un nivel temp-tiempo es mayor que cualquier otro nivel.

es AnAlisis de resultados:

1.- GrAfica de interacci6n

2.- ANDEVA factorial (anAlisis de varianza)

RESULTADOS

- Las muestras estudiadas a 1000C y evaluadas a los tiempos de 15, 20, 30 y 40 minutos, controladas por indicadores para verificar el proceso, presentaron con la tira testigo un viraje café. Las ampollas indicadoras inicialmente violeta cambiaron a amarillo, ya que hubo crecimiento de las esporas del bacilo *Stearothermophilus* al no ser destruidas por la esterilización. Las absorbancias fueron menores de 0.25, aunque entre tiempo hubo un aumento de las mismas. (ver tablas *1 - 113, en anexo *2).

- Las muestras de 1210C y a 15 minutos tuvieron el mismo resultado descrito anteriormente, para los otros tiempos, de 20, 30 y 40 minutos el viraje fue completo al negro, cumpliéndose el tiempo de esterilización. Las ampollas indicadoras no viraron de su color original debido a la muerte del bacilo en el proceso. Para esta combinación de temperatura-tiempo la presión fue de 17 Lbs. y las absorbancias menores de 0.25.

- Cuando se trabajó a 1250C la presión fue de 21 Lbs., y para 1290C de 25 Lbs., en cada tiempo: 15, 20, 30 y 40 minutos. Para cada temperatura los resultados de los indicadores químicos fueron similares a los ya descritos. En

todos los casos las absorbencias fueron menores de 0.25, con variaciones para cada tiempo. (ver tablas #1 - #3, en anexo 412).

~~Como control de calidad se cuantificó la concentración de Dextrose, y se obtuvo en todas las muestras una concentración de 104.257., cuyos límites según USP XXII es de 95-1057..~~

Para el PH, el valor determinado en todas las muestras fue de 4.671 unidades, en tanto que los límites teóricos reportados por la USP XXII son de 3.5 - 6.5 unidades de PH.

PISCUSION

- Para la obtención de resultados se usaron 64 muestras **las cuales** en su manufactura se utilizó el mismo Tote de **materia** prima de Dextrosa y de agua para inyección, lo que es significativo para no introducir una variante en los **resultados y** tampoco en el control de calidad final efectuado, **lo que asegura** que cada muestra tuviera iguales condiciones: físicas, químicas y microbiológicas. El envasado se realizó en **condiciones esteriles, se clasificaron como** muestra **1,2,3 y 4,** al darles diferentes tiempos y temperaturas de **esterilización** (Ver tabla #1 y #2, en el anexo #2).

- Se usaron controles biológicos, químicos y físicos **para** verificar y garantizar de esta forma el ciclo de **esterilización,** se colocaron en lugares de mínima penetración **de calor,** estos fueron: tiras de indicador químico para vapor, termómetro absoluto para autoclave e indicador **microbiológico con esporas** del bacilo *Stearothermophilus* (Sterikon-Merck), **los cuales manifestaron** los resultados esperados, **ya que a 100°C y a diferentes tiempos no hubo esterilización** pues los indicadores cambiaron de color **amarillo** y el color de las tiras químicas fue intermedio, lo **contrario sucedió** al esterilizar a 121°C y 20 minutos en adelante. (Ver tabla **el** en anexo #2).

- Se observó que hay cambios en las absorbencias a las diferentes temperaturas y tiempos de esterilización, sin embargo no fueron cambios relevantes, en todas las muestras analizadas conforme aumentó el tiempo y temperatura de esterilización el valor de absorbancia se incrementó indicándose que existe una degradación de la Dextrosa en 5-Hidroximetilfurfural y sustancias relacionadas, estas no son significativas para este estudio puesto que no llegaron al ~~límites permitido por la USP XXII, además cuando existe una~~ degradación significativa se puede apreciar, mediante la ~~aparición de un color amarillo. (ver tablas #2 y S3, en~~ anexo #2).

- En la grafica S1 (anexo ii3) Interacción de temperature-tiempo no hay mayor degradación del 5-Hidroximetilfurfural en 100°C y 121°C aún en el máximo de tiempo que es de 40 minutos, pero si hay un incremento de esta sustancia a los 125°C y 129°C a partir de los 30 y 20 minutos respectivamente, esto indica que hay degradación de la Dextrose por lo que debe tenerse precaución en el incremento de temperature y de ~~tiempo para las soluciones que la contengan.~~

- Al hacer el ANDEVA factorial se encontró que las temperatures son diferentes $p=0.00004$, los tiempos son diferentes $p=0.00002$, y que al combinar tiempo-temperature,

tambien existe diferencia $p=0.00374$, por lo que se establece una interaccien. (Ver table S4 y grafica e1, en anexo e3). Esta interaccion permite establecer que si es importante la combinacidn tiempo-temperatura y que comp ninguna se sobrepasa los 0.25 unidades de absorbancia, es el criterio tecnico que decide la mejor combinaciden, siendo para este estudio 121oC y 20 minutos.

CONCLUSIONES

1.- La determinación del 5-Hidroximetilfurfural en Dextrosa al 5% por el método de la USP XXII presentó los resultados esperados de acuerdo a la hipótesis planteada, ya que las lecturas de absorbancia aumentan proporcionalmente a la temperatura y tiempo de esterilización, aunque no llegaron a sobrepasar el límite permitido.

2.- Los diferentes medios indicadores para evaluar el proceso de esterilización dieron los resultados esperados sin dar confusiones en la interpretación.

3.- Se manifestó un incremento del 5-Hidroximetilfurfural en Dextrosa al 5% en cada tiempo y temperatura de esterilización al aumentar los mismos, ninguno sobrepasó el valor máximo permitido de 0.25 unidades de absorbancia.

4.- Debe tenerse extrema precaución en las temperaturas y tiempos de esterilización, ya que se inicia una degradación de la Dextrosa a 5-Hidroximetilfurfural a la temperatura de 125°C y 30 minutos, así como de 129°C y 20 minutos.

5.- El análisis efectuado para la determinación de la absorbancia del 5-Hidroximetilfurfural indican que la

degradación puede darse por falta de validación en el proceso de esterilización y del equipo.

6.- Existe interacción tiempo-temperatura, ya que cada combinación **es** diferente, por lo que el criterio técnico permite establecer a 121°C y 20 minutos como la temperatura más adecuada, ya que ninguna sobrepasa los 0.25 unidades de absorbancia.

7.- Este estudio comprobó la existencia de la degradación de la Dextrose a 5-Hidroximetilfurfural con el aumento de la ~~temperatura y el tiempo de esterilización,~~ pero no se encontraron antecedentes sobre sus efectos tóxicos sobre el organismo, lo confirma también, la respuesta recibida por la USP.

RECOMENDACIONES

- Deben observarse estrictos controles de temperatura y tiempo en los ciclos de esterilización de parenterales masivos, que contengan Dextrose para evitar la formación de 5-Hidroximetilfurfural.
- Para garantizar el proceso de esterilización de Dextrose al 5X debe utilizarse la combinación de 121 °C y 20 minutos ya que fue la mejor en este estudio, y no se observó una degradación del principio activo **there** de límites de 5-Hidroximetilfurfural.
- Deb. validarse el equipo y los procesos para contribuir a garantizar la calidad del producto y la eficacia de los mismos para evitar así pérdida de recursos y bajar costos.

REFERENCIAS

- 1.- Ponce D' Leen LF. Estabilidad de Medicamentos. Colombia: Departamento de Farmacia-Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, 1,990. 24p. (p. 1-24).
- 2.- Remington Farmacia. 17 ed. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana S.A., 1,987. Tomo I, 1367p. (p. 352-363), Tomo II, 2723p. (p. 2001-2012).
- 3.- Connors KA, Anridon GL., Stella VJ. Chemical Stability Of Pharmaceuticals A Handbook For Pharmacists. 2 ed. USA: John wiley & Sons, 1,986. XII+847p. (p. 135-159).
- 4.- Heiman J. Farmacotecnia Te6rica y PrActica. Mexico: Editorial Continental S.A. de C. V., 1,981. Tomo VIII, 2624p. (p. 2359-2401, 2447-2457, 2473-2475).
- 5.- Conn y Stump. Bioquimica Fundamental. 3 ed. Mexico: Editorial Limusa, 1,977. 628p. ip. 56).
- 6.- Reynolds JE. Martindale; The Extra Pharmacopoeia. 29 ed. London: Royal Pharmaceutical Society Of Great Britain, 1,989. XXX+1896p. (p. 1265).
- 7.- Hoover JE. Dispensing Of Medication. 8 ed. USA: Mack Publishing Co., 1,976. 654p. (p. 514).
- 8.- who, Expert Comittee On Specifications For Pharmaceutical Preparations; Accelerated Stability Studies Of widely Uses Pharmaceutical Substances Under Simulated Tropical Conditions. Genova: World Health Organization, Doc. Tec. No. 529, 1,986. 5p. (p. 1-5).
- 9.- Kirk E, Othmer DF. Enciclopedia de Tecnologia Quimica. Mexico: Unidn Tipogr6fica Editorial Hispano-Americana, 1,961. Tomo 2, XVIII+1027p. (p. 903-904, 926-928).
- 10.- Osol A, Farrar G. The Dispensatory Of The United States Of America. 25 ed. USA: J8 Lippincett Co., 1,950. 2139p. (p. 427-431).
- 11.- Kirk E, Othmer DF. Encyclopedia Of Chemical Technology. 3 ed. USA: John wiley & Sons, Inc., 1,983. Vol. 21, XXVI+968p. (p. 868-869, 922-923).

- 12.- Browne CA. Zerban FW. Physical And Chemical Methods Of Sugar Analysis. 3 ed. New York, USA: John Wiley & Sons, Inc., 1,955. XIV+1353p. (p. 922-924).
- 13.- Remington's Pharmaceutical Sciences. 16 ed. Pennsylvania, USA: Mack Publishing Co., 1,980. 1928p. (p. 1488-1497).
- 14.- Litter M. Farmacologia Experimental y Clinica. 7 ed. Argentina: Editorial El Ateneo, 1,986. XV+1872p. (p. 963-966).
- 15.- The Index Merck. 10 ed. USA: Merck & Co., Inc., 1,983. p. (p. 638-639, 704).
- 16.- Comite de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmaceuticas. Ginebra: OrganizaciOn Mundial de la Salud, Doc. Tec. No. 790, 1,990. 84p. (p. 7-9, 23-33).
- 17.- Kirck E, Othmer DF. Enciclopedia de Tecnologia Quimica. Mexico: Union Tipografica Editorial Hispano-Americana, 1,962. Tomo 8, XIX+973p. (p. 884-887).
- 18.- United States Pharmacopeia' Convention. United States Pharmacopeia. XXII ed. USA: Mack Publishing Co., 1,990. liv+2067p. (p. 408).
- ~~19.- United States Pharmacopeia' Convention. United States Pharmacopeia. XXI ed. USA: Mack Publishing Co., 1,985. lvii+1683p. (p. 1345-1347).~~
- ~~20.- Gahart BT. Intravenous Medications. 3 ed. USA: The C.V. Mosby Company, 1,981. VIII+258p. (p. 66).~~
- 21.- Jimenez F. Un Enfoque de Sistemas. Colombia: Departamento de Farmacia-Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, 1,990. 32p. (p. 7-8, 15-16).
- 22.- Normas Sobre Medicamentos de la Comunidad Europea. Directores Sobre Calidad. Seguridad y Eficacia de los Medicamentos de Uso Humano. Pruebas de Estabilidad de los Principios Activos y Productos Terminados. 1,989. Voldmen III, 247p. (p. 21-30).

ANEXO itl

DEXTROSA (GLUCOSA)

La estimación de un 40% de todas las drogas administradas en hospitales son dadas en forma de inyecciones y usadas en aumento. Parte de este aumento en la terapia parenteral es debido a la amplia utilización de fluidos intravenosos (fluidos IV). En las décadas pasadas el uso de fluidos IV pueden deberse al incremento de 150 millones de unidades a 250 millones de unidades anualmente. (13)

Las inyecciones de largos volúmenes destinados para la administración por infusión intravenosa son por lo común llamados fluidos IV, y son incluidos en el grupo de productos estériles refiriéndonos a parenterales de largos volúmenes. Los parenterales de largos volúmenes consistentes de dosis única de inyección, pueden tener volúmenes de 100 ml o más y no contener sustancias agregadas.

Los fluidos intravenosos son soluciones estériles que contienen simples químicos tales como azúcar, aminoácidos o electrolitos, dichos principios activos son materiales que se transportan fácilmente por el sistema circulatorio y son de fácil asimilación.

Los parenterales masivos se preparan con agua para inyección USP, dichas soluciones deben de estar libres de pirógenos, esteriles, libres de partículas visibles, transparentes, pH adecuado, etc.

La glucosa constituye un alimento de primer orden, suministra 4.1 kilocalorias por gramo y como todos los carbohidratos tiene la propiedad de disminuir el catabolismo proteico, por lo que produce un ahorro de proteínas. La glucosa es la única fuente energética o casi del SNC, la hipoglucemia, por inyección de insulina o espontánea, lleva a graves trastornos cerebrales, que son corregidos rápidamente por la administración de glucosa.

ORIGEN Y QUIMICA:

Para suministrar agua al organismo puede usarse la glucosa por vía parenteral, al metabolizarse produce agua que se suma al del vehículo empleado en la inyección.

Clase	Droga	Estructura Química	Transformación en el organismo
agua	Glucosa o Dextrosa D-glucosa	$ \begin{array}{c} \text{H} \quad \text{OH} \\ \quad \\ \text{C}_2 \\ \text{---} \text{O} \text{---} \text{H} \\ \\ \text{H} \quad \text{OH} \\ \quad \\ \text{C}_5 \\ \text{---} \text{H} \quad \text{BH} \end{array} $	$ +6\text{O}_2 \quad + 6\text{CO}_2 \quad + \quad 6\text{H}_2\text{O} $ <p>Dióxido + agua de carbono</p>

La glucosa (D-glucosa, dextrosa, azúcar de uvas, azúcar de maíz), $C_6H_{12}O_6$, peso molecular 180.16, es un azúcar cristalino blanco, cuyo poder edulcorante es 707. del de la sacarosa. La glucosa libre abunda mucho en las frutas y los jugos de las plantas. Su cristalización por evaporación del mosto de la uva hizo que se le diera el nombre antiguo de azúcar de uvas. En estado de combinación la glucosa forma parte de la sacarosa y de otros azúcares compuestos, del almidón, del glucógeno, de la celulosa y muchos glucosidos, El "azúcar invertido", obtenido por hidrólisis ácida de la sacarosa, consiste en D-glucosa y D-fructosa (levulosa). (9)

PROPIEDADES FÍSICAS. Y QUÍMICAS:

La glucosa existe en solución en varias formas isómeras entre ellas las formas alfa y beta. En el estado cristalino, la alfa-glucosa se separa de la solución acuosa en forma de monohidrato a temperaturas hasta 50 grados centígrados, y en forma anhidra a temperaturas superiores a 50 grados centígrados. Por encima de 115 grados centígrados se separa la beta-glucosa anhidra. Las tres modificaciones cristalinas se fabrican para el comercio; la forma más común es el monohidrato alfa.

Cuando se disuelve alfa-dextrosa en agua, disminuye

gradualmente su rotación óptica hasta observar un valor constante, esta alteración en la rotación óptica, es llamada mutarrotación, y se acelera mediante el calentamiento o en presencia de ácidos o bases. La rotación óptica aumenta en la beta-dextrosa cuando esta recientemente disuelta. Tras un tiempo prolongado se observa un valor constante de la rotación específica, que es idéntico a la cifra correspondiente obtenida con la glucosa alfa. En este punto existe un equilibrio' entre los dos isómeros, aproximadamente con 60% de la glucosa en forma beta. Esta composición de equilibrio no varía apreciablemente entre límites extensos de temperatura y de concentración. (9)

Densidad 17.5 en solución de agua peso/volumen, la glucosa 17.5 al 57. es igual 1.019

solubilidad: 1 gramo se disuelve en 1.1 ml de agua a 25
grados centígrados, en 0.8 ml a 30 grados centígrados, en 0.41 ml a 50 grados centígrados, en 0.28 ml a 70 grados centígrados, en 0.18 ml a 90 grados centígrados; en 120 ml de metanol a 20 grados centígrados, muy soluble en alcohol absoluto, éter, acetona, soluble en caliente con ácido acético glacial, piridina y anilina.

Rango normal en la sangre humana de glucosa: 0.08-0.17.. (15)

INDICACIONES Y USOS:

- En caso de deshidratación simple por depleción pura de agua, la administración de glucosa repone el agua y logra normalizar la presión osmótica del organismo.
- Como nutrición y para reponer fluidos.
- Para elevar la glucemia en casos de hipoglucemia.
- Cierta acción diurética, para que se produzca es necesario que pase a la orina y sobrepase el umbral renal alrededor de 170 mg/dl de sangre para que produzca glucosuria. (14)

5-HIDROXIMETILFURFURAL

SINONIMOS: 5-(hidroximetil)-2-furaldehido;

5-(hidroximetil)-2-furancarboxaldehido;

5-(hidroximetil)-2-furancarboxal;

5-(hidroximetil)-2-furfural; HMF;

5-(hidroximetil)-2-formilfuran.

PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS:

1.- Fórmula y peso molecular: $C_6H_6O_3$, 126.11

2.- Agujas de éter más éter de petróleo. Punto de fusión es de 31.5 grados centígrados

3.- Solubilidad: libremente soluble en agua, metanol, etanol,

acetona, acetato de etilo y dimetilformamida. soluble en eter, benceno y cloroformo. Menos soluble en tetracloruro de carbono.

- 4.- Evitar el contacto con los ojos, el product° es inofensivo, mancha la piel de amarillo. Muy escasamente volAtil con vapor (comparandolo con el furfural).
- 5.- Guarder y protegerlo de la luz y el aire. (15)

"SOS.

En la sintesis de dialdehidos, glicoles, eteres, acetales y aminoalcoholes.

ANEXO 2

T A B L A * I

MUESTRA ii	PRESION MANOME- TRO	TEMP. MANOME- TRO	TEMP. TERMO- METRO	INDICADOR TIEMPO MINUTOS	INDICADOR TIRAS	INDICADOR AMPOLLAS
1,2,3,4		1000C	100oC	15	café	amarillo
1,2,3,4		100oC	100oC	20	café	amarillo
1,2,3,4		100oC	100oC	30	café	amarillo
1,2,3,4		100oC	100oC	40	café	amarillo
1,2,3,4	17psi	1210C	121oC	15	negro	amarillo
1,2,3,4	17psi	121oC	121oC	20	negro	violeta
1,2,3,4	17psi	121oC	121oC	30	negro	violeta
1,2,3,4	17psi	121oC	121oC	40	negro	violeta
1,2,3,4	21psi	125oC	125oC	15	negro	violeta
1,2,3,4	21psi	125oC	125oC	20	negro	violeta
1,2,3,4	21psi	125oC	1250C	30	negro	violeta
1,2,3,4	21psi	125oC	125oC	40	negro	violeta
1,2,3,4	25psi	129oC	129oC	15	negro	violeta
1,2,3,4	25psi	129oC	129oC	20	negro	violeta
1,2,3,4	25psi	129oC	129oC	30	negro	violeta
1,2,3,4	25psi	129oC	129oC	40	negro	violeta

Amarillo= Viraje del medic de cultivo por crecimiento del bacilo Stearothermophilus al no ser muertas por el proceso de esterilizaci6n

Violeta= Color original del medic. No hubo crecimiento por haber muerto el bacilo Stearothermophilus en el proceso de esterilizaci6n

Café = Un viraje intermedio al no cumplirse el tiempo de esterilizaci6n

Negro= Viraje completo en el proceso de esterilizaci6n
psi= Libras de presi6n

TABU A *2

QUINCE MINUTOS DE ESTERILIZACION A DIFERENTES TEMPERATURAS

TEMPER./TIEMPO CENTIG./MINUTO	MUESTRA *1 ABS	MUESTRA #2 ABS	MUESTRA #3 ABS	MUESTRA #4 ABS
100/15	0.002	-0.001	-0.002	0.005
121/15	0.004	0.003	0.004	0.005
125/15	0.005	0.005	0.005	0.008
129/15	0.009	0.01	0.007	0.007

VEINTE MINUTOS DE ESTERILIZACION A DIFERENTES TEMPERATURAS

TEMPER./TIEMPO CENTIG./MINUTO	MUESTRA *1 ABS	MUESTRA #2 ABS	MUESTRA *3 ABS	MUESTRA #4 ABS
100/20	-0.001	-0.001	-0.002	-0.002
121/20	0.002	0.004	0.006	0.008
125/20	0.010	0.011	0.012	0.011
129/20	0.019	0.014	0.015	0.022

TREINTA MINUTOS DE ESTERILIZACION A DIFERENTES TEMPERATURAS

TEMPER./TIEMPO CENTIG./MINUTO	MUESTRA #1 ABS	MUESTRA #2 ABS	MUESTRA #3 ABS	MUESTRA #4 ABS
100/30	-0.003	-0.002	-0.003	-0.002
121/30	0.015	0.013	0.012	0.011
125/30	0.014	0.016	0.019	0.020
129/30	0.047	0.054	0.053	0.052

CUARENTA MINUTOS DE ESTERILIZACION A DIFERENTES TEMPERATURAS

TEMPER./TIEMPO CENTIG./MINUTO	MUESTRA #1 ABS	MUESTRA #2 ABS	MUESTRA #3 ABS	MUESTRA #4 ABS
100/40	-0.001	-0.001	-0.001	-0.003
121/40	0.013	0.013	0.013	0.010
125/40	0.018	0.017	0.019	0.023
129/40	0.119	0.115	0.118	0.122

ANEXO #3

TABLA 0/4
ANALISIS FACTORIAL
ANALISIS DE VARIANZA - DISE/10 DE BALANCE
VARIABLE DE RESPUESTA ABSORBANC A = 0.05

Fuente de Var iacion	Suma de Cuadrados	D.F.	Media	Razon-F	Prob (>F)
TOTAL (CORR)	.0972619	63			
TIEMPO	.0221941	3	.0073980	10.476	.00002
TEMPERATURA	.0205496	3	.0068499	9.700	.00004
TIEMPO-TEMP.	.0206208	9	.0022912	3.244	.00374
ERROR	.0338975	48	.0007062		

<nettIca lf 1

Interaccion Tiempo-Temperatura

ai

41

Atmorvancia maxima pormitida
as do Oa

v

129 C—r,

95 C

/121 C

r

icioo C

is

Minutos

.....-se,.....