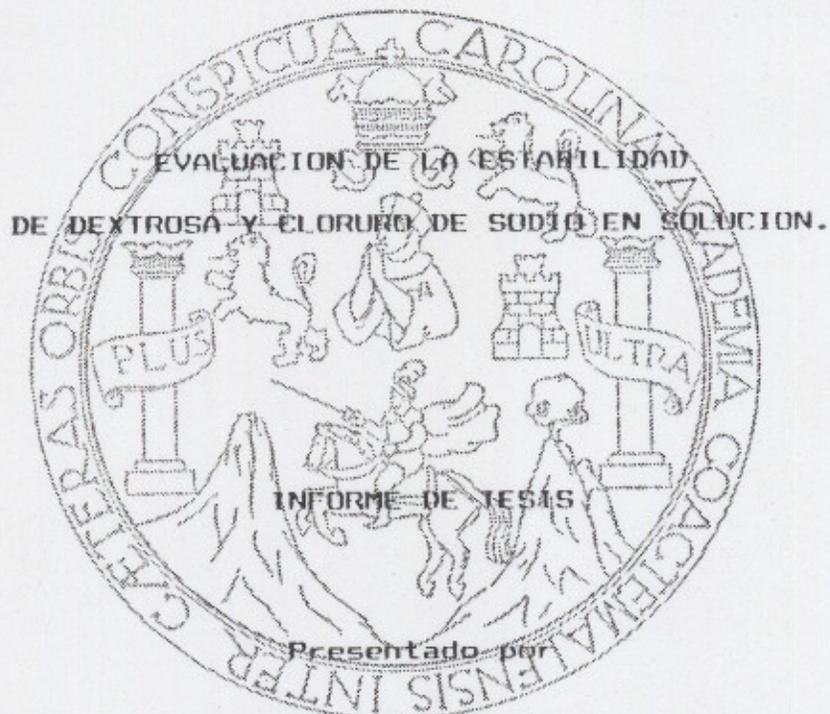


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA



ANA LUCRECIA LLERENA QUAN

Para optar al titulo de

QUIMICO FARMACEUTICO

GUATEMALA, JUNIO DE 1995.

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central

DL  
06  
T(691)AF

Junta Directiva de la  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
Universidad de San Carlos de Guatemala

DECANO	Lic. Jorge Rodolfo Pérez Folgar
SECRETARIA	Licda. Eleonora Gaitán Izaguirre
VOCAL I	Lic. Miguel Angel Herrera Gálvez
VOCAL II	Lic. Gerardo Leonel Arroyo Catalán
VOCAL III	Lic. Miguel Orlando Barza Sagastume
VOCAL IV	Br. Jorge Luis Galindo Arévalo
VOCAL V	Br. Edgar Antonio García del Pozo

ACTO QUE DEDICO

A DIOS TODOPODEROSO

A LA SANTISIMA VIRGEN MARIA

A MIS PADRES:

Mario Llerena Estrada  
Lily Guan de Llerena  
Por su amor, dedicación y  
esfuerzo en todo momento.

A MI ESPOSO

José Raúl Rosito Monzón  
Por su amor, comprensión  
y apoyo incondicional.

A MIS HIJOS

Andrea Lucía y  
Mario Roque  
Con todo mi amor.

A MIS HERMANOS

Liliana, Rossana y Mario  
Con un especial cariño.

A MIS CUÑADOS

Por ser tan especiales.

A MIS SOBRINOS

Con mucho cariño.

A MIS ABUELITOS

Pedro Llerena  
María Estrada  
Oscar Guan  
Victoria Má

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS

Por los gratos momentos  
compartidos, en especial  
a: Adriana de Rosito,  
Tita González, Rocío de  
Barrutia, Sandra López,  
Sergio Alemán, Johanna  
Barrientos, Delia Guan  
de Castañeda, Annabella  
de Garzaro.

A MI PATRIA

Guatemala

A LA UNIVERSIDAD

de San Carlos de  
Guatemala

A LA FACULTAD

de Ciencias Químicas y  
Farmacia

## AGRADECIMIENTO

A todas las personas que colaboraron desinteresadamente en la realización del presente trabajo de tesis, en especial a la ayuda brindada por:

- ◆ Lic. Luis Fernando Girón, por su asesoría a esta tesis.
- ◆ Licda. Aracely De León por su ayuda y amistad.
- ◆ A los Departamentos de Análisis Aplicado y Farmacia Operatoria de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- ◆ Licda. Rocío de Barrutia y Licda. Marta Lilia González por su amistad y apoyo incondicional en la realización del presente trabajo.

## INDICE

	Página
Resumen . . . . .	3
Introducción . . . . .	6
Antecedentes . . . . .	8
Justificaciones . . . . .	9
Objetivos . . . . .	10
Hipótesis . . . . .	11
Aspectos Metodológicos . . . . .	12
Diseño de Investigación . . . . .	16
Resultados . . . . .	24
Discusión de Resultados . . . . .	34
Conclusiones . . . . .	38
Recomendaciones . . . . .	39
Referencias . . . . .	40
Anexos . . . . .	44

## 1. RESUMEN

El rápido desarrollo que ha tenido el estudio de las preparaciones farmacéuticas ha creado un interés cada vez más creciente en la problemática de la ESTABILIDAD, la cual está definida como el periodo de tiempo durante el cual, un producto retiene, dentro de sus límites especificados, las mismas propiedades y características que poseía al momento de su manufactura. ( 1, 2 )

Como se sabe, la degradación se produce con mayor facilidad en las condiciones climáticas tropicales de temperatura y humedad elevadas, por esta razón, la mayoría de referencias consultadas recomiendan temperaturas que simulen estas condiciones climatológicas. ( 3, 4 )

Este estudio se inició con la elaboración de un lote piloto de una solución conteniendo dextrosa al 5% y cloruro de sodio al 0.9%. Se envasó en viales de vidrio tipo I, de 10 ml.

Las muestras en estudio se almacenaron a cuatro diferentes temperaturas: 37, 45, 60 °C y temperatura ambiente, distribuyéndose de tal manera que los análisis se pudieran hacer por duplicado para cada temperatura. Ya que para hacer estimaciones de la vida media de almacenamiento, basadas en datos para temperaturas elevadas, deben evaluarse como mínimo 2 temperaturas de almacenamiento y como la exactitud de la extrapolación del valor de la constante de velocidad de reacción se acentúa usando temperaturas adicionales, por lo menos se recomiendan 4 temperaturas distintas.

( 5 )

Esta evaluación se llevó a cabo cada 15 días hasta completar 6 meses; la duración del tiempo de almacenamiento a cada temperatura, fue estimada tomando como base las tablas existentes donde se establece el tiempo máximo y mínimo de almacenamiento para diferentes temperaturas, de tal manera que los viales sometidos a una temperatura de 37°C permanecieron por 6 meses, los de 45°C por 4.5 meses y por 6 semanas los de 60°C. (3,4)

De acuerdo a lo anterior, se puede observar que a mayor temperatura, menor tiempo de exposición, ya que según la relación de Arrhenius, ocurre una degradación más rápida a temperaturas más altas, de modo que los ensayos a altas temperaturas suelen hacerse con mayor frecuencia por períodos breves. También se puede decir que cuando la temperatura se aumenta en 10 °C, las velocidades de reacción incrementan de 2 a 4 veces. ( 3, 5, 6 )

El análisis consistió en la cuantificación de la concentración de los dos ingredientes activos, dextrosa y cloruro de sodio (NaCl), así como del 5-hidroximetilfurfural (5-HMF). Al mismo tiempo se observó el color y la apariencia de la solución, y se determinó el pH al inicio y al final del estudio.

Se estableció que el componente que sufrió degradación fue la dextrosa, dando como resultado el aumento simultáneo de la concentración del 5-hidroximetilfurfural causante de la coloración amarilla de la solución, mientras que el cloruro de sodio permaneció invariable y el pH no sufrió variación significativa.

Al finalizar el estudio se obtuvo el tiempo estimado de vida útil, siendo de 3.61 años para el estudio de estabilidad acelerado y de 5.34 años para el no acelerado.

El estudio no acelerado tuvo una duración de seis meses, por lo que se recomienda hacer un estudio de por lo menos una duración de tres años, para verificar si la vida útil encontrada en ambos estudios es la real.

## 2. INTRODUCCION

Con anterioridad al auge del desarrollo de la química analítica instrumental, la estabilidad de un producto farmacéutico era considerada tan sólo desde un punto de vista cualitativo y un medicamento se consideraba estable, mientras que no se presentara un cambio detectable por los sentidos, como cambios de olor, color, sabor, consistencia, formación de un precipitado, el desarrollo y crecimiento de microorganismos o la evolución de gas. ( 1 )

La importancia del estudio de estabilidad farmacéutica ha provocado que importantes instituciones los incluyan entre sus especificaciones.

También están prescritos por organismos oficiales como la FDA, la OMS, y a partir de 1975, por varias farmacopeas. Todos estos documentos exigen estos estudios de estabilidad para determinar el tiempo de vida útil de los productos farmacéuticos. ( 5, 6 )

En el presente estudio se evaluó la estabilidad química de la dextrosa y el cloruro de sodio en solución, al 5% y al 0.9% respectivamente; cuando se habla de estabilidad química, se considera con qué rapidez una sustancia farmacéutica se degrada, bajo distintas condiciones de pH, temperatura, luz, humedad, etc., lo que implica un proceso cinético, donde interviene la velocidad de transformación. Experimentalmente, se midió la concentración de dextrosa, cloruro de sodio y 5-hidroximetilfurfural (producto de la degradación de la dextrosa), en función del tiempo a temperatura constante (37, 45 y 60°C). ( 1 )

Esta investigación consistió en un estudio de estabilidad acelerada, en el cual se incrementó el grado de degradación de las sustancias activas, usando condiciones exageradas de almacenamiento, con el propósito de predecir la fecha de expiración del producto.

### 3. ANTECEDENTES

#### ESTUDIOS SOBRE DEXTROSA Y CLORURO DE SODIO EN SOLUCION:

Reynolds, J. 1989 menciona que en el J. Pharm. Pharmac., 1978, 30, 668., se reporta un estudio sobre " Degradación de la dextrosa en calor de esterilización ", donde se menciona que el furfural ha sido identificado como un producto de la descomposición de dextrosa en solución, después de calentamiento prolongado. También Reynolds, J. 1989 refiere que en el J. Pharmaceut., 1982, 12, 31 se hace mención que se han identificado dos ácidos, el ácido 5-hidroximetilfuroico y el ácido furan-2,5-dicarboxílico, en adición al mayor producto de descomposición que es el 5-hidroximetilfurfuraldehído, en soluciones de dextrosa, luego de haber sido autoclaveadas. ( 7 )

En la bibliografía consultada, no se han reportado estudios sobre estabilidad de soluciones de dextrosa conteniendo cloruro de sodio.

#### 4. JUSTIFICACIONES

La importancia de este trabajo de investigación, radica esencialmente en que:

- Debido a que los preparados farmacéuticos conteniendo dextrosa y cloruro de sodio en solución son utilizados a gran escala a nivel hospitalario en nuestro medio, se debe asegurar que éstos están siendo utilizados durante su tiempo de vida útil.

- Se tiene el conocimiento de que estos preparados farmacéuticos después del proceso de esterilización terminal, y al cabo de cierto tiempo tienden a presentar una coloración ligeramente amarilla, lo que podría indicar una relativa inestabilidad de alguno de sus constituyentes.

- Como es responsabilidad de la Industria Farmacéutica, elaborar y brindar productos estables, de probada eficacia y reducida toxicidad, es de vital importancia disponer de una metodología investigativa apropiada para el análisis de la estabilidad de un medicamento, que permita alcanzar resultados confiables.

## 5. OBJETIVOS

- 4.1 Realizar un estudio de estabilidad del preparado farmacéutico, a tres diferentes temperaturas (37, 45 y 60 °C), cuantificando periódicamente la concentración de dextrosa y cloruro de sodio, para establecer el tiempo de vida útil del producto, para poder determinar su fecha de expiración.
  
- 4.2 Establecer cuál de los dos ingredientes activos de este preparado (dextrosa y cloruro de sodio), es el responsable de la coloración ligeramente amarilla de la solución, que se presenta luego de haber permanecido un tiempo determinado expuesto a diferentes temperaturas.

## 6. HIPOTESIS

La estabilidad química (vida útil) de los preparados farmacéuticos que contienen dextrosa al 5% y cloruro de Sodio al 0.9%, a un pH entre 3.5 y 6.5, provoca que en un período menor de 4 años, los límites de tolerancia respecto al 5-hidroxiacetilfurfural, sean rebasados.

## 7. MATERIALES Y METODOS

### 7.1 UNIVERSO DE TRABAJO:

Estudio de estabilidad sobre un lote piloto de dextrosa y cloruro de sodio en solución; el cual fue elaborado simulando todas las condiciones como en una fabricación a gran escala.

### 7.2 MEDIOS:

#### 7.2.1 Recursos Humanos:

El autor, Br. Ana Lucrecia Llerena.

Asesor, Lic. Luis Fernando Girón.

#### 7.2.2 Recursos Materiales:

##### 7.2.2.1 Bibliotecas:

I.N.C.A.P., Facultad de CC.CC. y Farmacia,  
L.U.C.A.M., I.C.A.I.T.I., CEBIMED.

##### 7.2.2.2 Equipo y Material de Laboratorio:

###### Equipo:

Balanza analítica, unidad llenadora, selladora, autoclave, hornos, espectrofotómetro UV/VIS, agitador magnético, unidad filtradora, bomba de vacío.

###### Material:

Balones aforados, erlenmeyers, buretas, pipetas volumétricas, termómetros, probetas, beakers, embudos, pinzas para embudo, kitazatos, filtros de membrana, pizetas.

#### 7.2.2.3 Reactivos:

Dextrosa monohidratada calidad USP, cloruro de sodio calidad USP, agua para inyección calidad USP, hidróxido de amonio 6 N, nitrato de plata 0.1N, diclorofluoresceína, yoduro de potasio 0.1M, carbonato de sodio TS (50 g/l), ácido sulfúrico TS (100 g/l), tiosulfato de sodio 0.1 M, almidón TS.

### 7.3 PROCEDIMIENTOS Y TECNICAS:

#### 7.3.1 Procedimiento:

- 7.3.1.1 Revisión bibliográfica.
- 7.3.1.2 Elaboración del lote piloto.
- 7.3.1.3 Almacenamiento a diferentes condiciones.
- 7.3.1.4 Cuantificación de principios activos y producto de degradación:

Para el desarrollo de la presente investigación, se hizo uso de los métodos analíticos correspondientes a la dextrosa y cloruro de sodio, así también para el 5-hidroximetilfurfural, indicados en las monografías de: Farmacopea de los Estados Unidos, XXI y XXII ed. y Farmacopea Internacional, 3era. ed. (2, 8, 9)

- 7.3.1.5 Estudio de estabilidad acelerado y no acelerado. (5, 10, 11)
- 7.3.1.6 Determinación del tiempo de vida útil del producto (fecha de expiración). ( 11 )

7.3.2 Técnicas:

7.3.2.1 Elaboración del lote piloto:

Se preparó una solución de dextrosa al 5% y cloruro de sodio al 0.9% en agua para inyección calidad USP. (9, 12)

7.3.2.2. Valoración de la dextrosa:

The International Pharmacopoeia 3rd. ed.  
( 8 )

7.3.2.3 Valoración del cloruro de sodio: (USP XXI ed) ( 2 )

7.3.2.4 Determinación del 5-hidroxi-metilfurfural:  
(USP XXII ed) ( 9 )

7.3.2.5 Estabilidad:

Se envasó la solución en viales de vidrio claro tipo I, de 10 ml y luego de esterilización terminal en autoclave, se dividieron en 4 grupos, y se sometieron a diferentes condiciones, como se observa en la siguiente tabla:

Grupo No.	Temperatura °C	Tiempo Total de la Evaluación (meses)	Intervalo de Análisis Físicoquímico (días)
1	37°C	6.0	15
2	45°C	4.5	15
3	60°C	1.5	15
4	Ambiente (25°C)	6.0	15

El análisis físicoquímico se llevó a cabo al tiempo cero y en intervalos de 15 días, consistiendo en:

Tiempo cero:

Análisis organoléptico: color y apariencia.

Cualitativos: pH = 3.5 - 6.5 ( 2 )

Cuantitativos:

Métodos titrimétricos para cuantificación de dextrosa y cloruro de sodio. (2, 8)

Método espectrofotométrico para cuantificación de 5 - hidroximetilfurfural. ( 9 )

Cada 15 días:

Análisis organoléptico: color y apariencia.

Cuantitativos:

Métodos titrimétricos para cuantificación de dextrosa y cloruro de Sodio. (2, 8)

Método espectrofotométrico para cuantificación de 5-hidroximetilfurfural. ( 9 )

Para evaluar la estabilidad del preparado, primero se determinó el orden de la

reacción (ver anexo), luego se realizó una gráfica de logaritmo de la concentración versus tiempo y se calculó la constante de velocidad de reacción para cada temperatura. Seguidamente se calculó la constante de velocidad de degradación a temperatura ambiente (25°C) y con esta constante se estimó el tiempo de vida útil del preparado y su fecha de expiración. ( 11, 13 )

#### 7.4 DISEÑO DE INVESTIGACION:

##### 7.4.1 Preparación del lote piloto:

Se elaboró un lote piloto de 6 litros, de una solución conteniendo dextrosa al 5% y cloruro de sodio al 0.9%, para lo cual se limpió y sanitizó el área de trabajo, previo a la elaboración de éste, cumpliendo con las Buenas Prácticas de Manufactura para un área estéril. También se esterilizó el equipo, material, agua para inyección y vestuario a ser utilizado. (9, 12)

Luego de la fabricación, se procedió a medir su pH, el cual dio un valor de 4.53, se envasó y selló el producto, en viales de vidrio tipo I de 10 ml; concluyéndose con la esterilización terminal del producto en autoclave, a 121°C y 15 libras de presión por 20 minutos. ( 2 )

Se cuantificó dextrosa, cloruro de sodio y 5-hidroximetilfurfural al tiempo cero. (2, 8, 9)

7.4.2 Preparación de las muestras para el estudio de estabilidad:

El producto así elaborado se dividió en cuatro grupos, 192 viales de 10 ml se mantuvieron a temperatura ambiente (25°C), 192 viales de 10 ml se almacenaron a 37 °C, 144 viales de 10 ml a 45 °C y 48 viales de 10 ml a 60 °C.

7.4.3 Estudio de estabilidad:

7.4.3.1 Estabilidad acelerada:

Se dividieron en 4 grupos, y se sometieron a diferentes condiciones:

Grupo No.	Temperatura °C	Tiempo Total de la Evaluación (meses)	Intervalo de Análisis Físicoquímico (días)
1	37°C	6.0	15
2	45°C	4.5	15
3	60°C	1.5	15
4	Ambiente (25°C)	6.0	15

( 7 )

El análisis físicoquímico se llevó a cabo al tiempo cero y en intervalos de 15 días, consistiendo en:

Tiempo cero:

Análisis organoléptico: color y apariencia.

Cualitativos: pH = 3.5 - 6.5 ( 2 )

Cuantitativos:

Métodos titrimétricos para cuantificación de

dextrosa y cloruro de sodio. (2, 8)

Método espectrofotométrico para cuantificación de 5-hidroximetilfurfural. ( 9 )

Cada 15 días:

Análisis organoléptico: color y apariencia.

Cuantitativos:

Métodos titrimétricos para cuantificación de dextrosa y cloruro de sodio. (2, 8)

Método espectrofotométrico para cuantificación de 5-hidroximetilfurfural. ( 9 )

#### 7.4.3.2 Estabilidad no acelerada:

Se evaluó la estabilidad del producto a 25°C (condiciones ambientales), en un período de 180 días (6 meses), en intervalos de 15 días; en cada intervalo se realizó análisis cuantitativo y físico (color y apariencia); al tiempo cero y al final del estudio además de estos análisis se determinó el pH de la solución. El total de viales evaluados fue de 192.

#### 7.4.4 Análisis de datos:

##### 7.4.4.1 Análisis de datos del estudio de estabilidad acelerada:

Los datos obtenidos para cada cuantificación, a cada intervalo y para cada temperatura fueron tabulados de la siguiente forma:

Temperatura °C	Tiempo Días	C	%	Log	C
	0				
	15				
	30				
	45				
	etc...				

\*\*\*\*\*

Dónde:

C = Concentración (de dextrosa o NaCl, según sea el caso).

% = Porcentaje de la concentración.

Log C = Logaritmo de la concentración, dado en porcentaje.

Con los datos así obtenidos, se determinó gráficamente el orden de la reacción. (ver anexo)

Se graficó la temperatura contra el logaritmo de la concentración dado en porcentaje para cada ingrediente evaluado (dextrosa y cloruro de sodio); y se calculó la pendiente así:

$$\text{Pendiente} = (Y_2 - Y_1) / (X_2 - X_1)$$

Donde:  $Y_2$  = Log de la concentración final dado en % \*\*

$Y_1$  = Log de la concentración inicial dado en % \*\*

$X_2$  = Tiempo final en días

$X_1$  = Tiempo inicial en días.

\*\* De dextrosa o cloruro de sodio, según sea el caso.

Con el valor de la pendiente, se determinó la constante de la velocidad de reacción para la dextrosa y el NaCl, a cada temperatura, por medio de la siguiente fórmula:

$$K = (\text{pendiente})(-2.303)$$

Donde:

K = cte. de velocidad de reacción.

Pendiente = pendiente a la concentración y temperatura dadas.

-2.303 = Inverso de los ln

Dimensionales = días.

Se trazaron las gráficas de Arrhenius para cada uno, dextrosa y NaCl, incluyendo los datos correspondientes a cada una de las temperaturas (37, 45 y 60°C), colocando en el eje X, 1/temperatura y en el eje Y:  $3 + \log$  de K de velocidad.

$$\text{Pendiente} = (Y_2 - Y_1)/(X_2 - X_1)$$

Donde:

$Y_2 = 3 + \text{Log de K a la temperatura más baja.}$

$Y_1 = 3 + \text{Log de K a la temperatura más alta.}$

$X_2 = 1/\text{temperatura absoluta menor (}^\circ\text{K)}$

$X_1 = 1/\text{temperatura absoluta mayor (}^\circ\text{K)}$

En cada una de estas gráficas se extrapoló el

valor de K a 25°C, de la siguiente manera:

Despejando  $Y_2$  de la fórmula:

$$Y_2 = [(pendiente)(X_2 - X_1)] + Y_1$$

Donde:

Pendiente = Pendiente de las K de reacción.

$X_2$  = 1/temperatura absoluta menor

$X_1$  = 1/temperatura absoluta mayor

$Y_1$  = 3 + Log de K a la temperatura  
más alta

$$\text{Log } K_{25^\circ\text{C}} = Y_2 - 3$$

Aplicando el valor de  $K_{25^\circ\text{C}}$  a la siguiente fórmula, se encontró el tiempo en que el compuesto llega al 95% de la concentración.

$$t = (2.303/K) (\text{Log } C_0/C)$$

Donde:

t = tiempo en días

2.303= inverso de ln

$C_0$  = concentración inicial del principio activo \*\*

C = Concentración final del principio activo \*\*

\*\* Dextrosa o NaCl, según sea el caso.

De esta manera se encontró el tiempo de vida útil de la solución en estudio para cada gráfica de Arrhenius. Seguidamente, a partir de la gráfica de Arrhenius, fue posible

determinar el valor correspondiente a la energía de activación, empleando la siguiente fórmula:

$$E_a = -m * 2.303 R$$

donde:

m = Pendiente obtenida de la gráfica de Arrhenius.

R = Constante de los gases

#### 7.4.4.2 Análisis de los datos del estudio de estabilidad no acelerado:

Para los datos de la estabilidad no acelerado, se realizó una gráfica de logaritmo del porcentaje de la concentración versus temperatura y se calculó la pendiente; ya con el valor de la pendiente, se calculó el tiempo de vida útil o sea el tiempo en que la concentración alcanza el 95% del producto activo.

## B. RESULTADOS

- Se elaboró un lote piloto de una solución, conteniendo dextrosa al 5.0% y cloruro de sodio al 0.9%. (ver anexo II)
- Se evaluó la concentración de dextrosa y cloruro de sodio, así como el pH y el % de 5-hidroximetilfurfural, en la solución preparada, tiempo cero, habiéndose encontrado dentro de especificación. (ver tabla No. 1)
- La solución fue envasada en viales de vidrio tipo I, de 10 cc, incoloros; y divididas en 4 grupos, 3 de estos grupos fueron sometidos a un estudio de estabilidad acelerado y uno a un estudio no acelerado. ( ver tablas No. 2, 3 y 4 )
- La coloración de la solución permaneció invariable en las muestras que se almacenaron a temperatura ambiente, mientras que en las muestras sometidas a 37 y 45°C la solución se tornó levemente amarillenta, al final de los 6 meses y 4.5 meses, respectivamente; y en las muestras sometidas a 60°C la solución se tornó amarillenta en los primeros días y amarillo café en la última evaluación. ( ver tabla No. 5 )

- Por medio de la cuantificación de los principios activos, se pudo establecer que el componente que sufre degradación es la dextrosa, mientras que el cloruro de sodio permanece invariable. ( ver tablas No. 1, 2 y 3 )
  
- El 5-hidroximetilfurfural presentó concentración dentro de especificación, en las muestras sometidas a 37° y 45°C, mientras que su concentración rebasó el límite permitido, en las muestras almacenadas a 60°C, en la última evaluación. ( ver tabla No. 4 )
  
- El pH de la solución se mantuvo dentro de especificación a lo largo del estudio ( ver tabla No. 1 )
  
- El estudio de estabilidad acelerado se enfocó hacia el compuesto que presentó degradación, la dextrosa, que sufre una reacción de primer orden para cada temperatura, así mismo se encontró su energía de activación y el tiempo estimado de vida útil, siendo de 3.61 años para el estudio de estabilidad acelerado y de 5.34 años para no acelerado. ( ver tablas No. 2 y 2.1 )
  
- Para cada una de las temperaturas se obtuvo líneas rectas ( ver gráfica No. 1 ), las cuales fueron ajustadas por el método de regresión lineal ( ver gráfica No. 2 ).

**TABLA No. 1**

Análisis Quali-cuantitativo al Tiempo Cero

Concentración en %		Absorbancia	
DEXTROSA	NaCl	5-HMF	pH
101.66	103.11	0.00233	4.53

Análisis Quali-cuantitativo en la Última Evaluación

**TEMPERATURA AMBIENTE**

Concentración en %		Absorbancia	
DEXTROSA	NaCl	5-HMF	pH
100.17	103.11	0.00375	4.29

**37°C**

Concentración en %		Absorbancia	
DEXTROSA	NaCl	5-HMF	pH
97.90	103.11	0.01105	4.33

**45°C**

Concentración en %		Absorbancia	
DEXTROSA	NaCl	5-HMF	pH
98.22	103.11	0.01234	4.39

**60°C**

Concentración en %		Absorbancia	
DEXTROSA	NaCl	5-HMF	pH
95.32	103.11	0.31519	4.47

**ESPECIFICACIONES:**

DEXTROSA:	95 - 105%
NaCl:	95 - 105%
5-HMF:	A < 0.25
pH:	3.5 - 6.5

TABLA No. 2

DEXTROSA

ESPECIFICACIONES: 95 - 105%  
ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADO Y NO ACELERADO.

Temperatura	Tiempo días	Promedio % Conc.	Log C
AMBIENTE <i>CONTROL</i>	0	101.66	2.0071501
	15	101.02	2.0044074
	30	100.82	2.0035467
	45	100.92	2.0039772
	60	100.87	2.003762
	75	101.02	2.0044074
	90	100.82	2.0035467
	105	100.92	2.0039772
	120	100.87	2.003762
	135	100.08	2.0003473
	150	100.275	2.0011927
	165	100.52	2.0022525
	180	100.17	2.0007377

Temperatura	Tiempo días	Promedio % Conc.	Log C
37°C	0	101.66	2.007150
	15	99.83	1.999261
	30	99.23	1.996643
	45	98.79	1.994713
	60	99.83	1.999261
	75	99.23	1.996643
	90	98.79	1.994713
	105	98.34	1.992730
	120	97.8	1.990338
	135	97.9	1.990782
	150	97.25	1.987889
165	97.8	1.990338	
180	97.9	1.990782	

Temperatura	Tiempo días	Promedio % Conc.	Log C
45°C	0	101.66	2.0071501
	15	98.47	1.9933039
	30	97.8	1.9903389
	45	99.43	1.9975174
	60	97.8	1.9903389
	75	97.9	1.9907827
	90	97.25	1.9878896
	105	97.8	1.9903389
	120	97.9	1.9907827
	135	98.22	1.9921999

Temperatura	Tiempo días	Promedio % Conc.	Log C
60°C	0	101.66	2.007150
	15	98.09	1.991624
	30	95.615	1.980526
	45	95.32	1.979184

TABLA No. 2.1

DATOS PARA EL CALCULO DE:  
TIEMPO DE VIDA UTIL.

<i>Sin Regresión Lineal</i>				
Temperatura	Pendiente	K	Log K	3 + log K
Ambiente	3.562E-05	8.204E-05	-4.085956	-1.085956
37°C	9.093E-05	2.094E-04	-3.678999	-0.678999
45°C	1.107E-04	2.550E-04	-3.593394	-0.593394
60°C	6.215E-04	1.431E-03	-2.844287	-1.085956
Arrhenius	3746.4052	6.829E-05	-4.16565	-1.16565
<i>Con Regresión Lineal</i>				
Temperatura	Pendiente	K	3 + log K	1/T
37°C	7.700E-05	1.770E-04	-0.751215	0.003226
45°C	7.300E-05	1.680E-04	-0.774383	0.003145
60°C	6.300E-04	1.451E-03	0.161634	0.003003
Arrhenius	4097.108	5.210E-05	-1.283423	0.003356
<i>Tiempo de Vida Util</i>				
% C	Tiempo	Días	Meses	Años
101.66%	t =	1300.753	43.358	3.610
105%	$(2.303/K) \cdot \log C_0/C_f$	1921.334	64.040	5.337

TABLA No. 3

COLORURO DE SODIO

ESPECIFICACIONES: 95 - 105%

ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADO Y NO ACELERADO.

Temperatura	Tiempo días	Promedio % Conc.	Log C	Temperatura	Tiempo días	Promedio % Conc.	Log C
AMBIENTE CONTROL	0	103.11	2.0133008	37°C	0	103.11	2.0133008
	15	103.11	2.0133008		15	103.11	2.0133008
	30	103.11	2.0133008		30	103.11	2.0133008
	45	103.11	2.0133008		45	103.11	2.0133008
	60	103.11	2.0133008		60	103.11	2.0133008
	75	103.11	2.0133008		75	103.11	2.0133008
	90	103.11	2.0133008		90	103.11	2.0133008
	105	103.11	2.0133008		105	103.11	2.0133008
	120	103.11	2.0133008		120	103.11	2.0133008
	135	103.11	2.0133008		135	103.11	2.0133008
	150	103.11	2.0133008		150	103.11	2.0133008
	165	103.11	2.0133008		165	103.11	2.0133008
	180	103.11	2.0133008		180	103.11	2.0133008
	Temperatura	Tiempo días	Promedio % Conc.		Log C	Temperatura	Tiempo días
45°	0	103.11	2.0133008	60°C	0	103.11	2.0133008
	15	103.11	2.0133008		15	103.11	2.0133008
	30	103.11	2.0133008		30	103.11	2.0133008
	45	103.11	2.0133008		45	103.11	2.0133008
	60	103.11	2.0133008				
	75	103.11	2.0133008				
	90	103.11	2.0133008				
	105	103.11	2.0133008				
	120	103.11	2.0133008				
	135	103.11	2.0133008				

TABLA No. 4

**5-HIDROXIMETILFURFURAL**  
 ESPECIFICACIONES: ABSORBANCIA < 0.25  
 ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADO Y NO ACELERADO.

Temperatura	Tiempo días	Lectura a 284 nm. Absorbancia	Temperatura	Tiempo días	Lectura a 284 nm. Absorbancia
AMBIENTE <i>CONTROL</i>	0	0.00233	37°C	0	0.00233
	15	0.00237		15	0.00542
	30	0.00305		30	0.00581
	45	0.00314		45	0.00619
	60	0.00327		60	0.00659
	75	0.00331		75	0.00741
	90	0.00338		90	0.00804
	105	0.00343		105	0.00853
	120	0.00346		120	0.00916
	135	0.00351		135	0.00965
	150	0.00362		150	0.00992
165	0.00367	165	0.01087		
180	0.00375	180	0.01105		
Temperatura	Tiempo días	Lectura a 284 nm. Absorbancia	Temperatura	Tiempo días	Lectura a 284 nm. Absorbancia
45°	0	0.00233	60°C	0	0.00233
	15	0.00628		15	0.10592
	30	0.00779		30	0.23865
	45	0.00893		45	0.31519
	60	0.00955			
	75	0.01026			
	90	0.01081			
	105	0.01102			
	120	0.01168			
135	0.01234				

TABLA No. 5

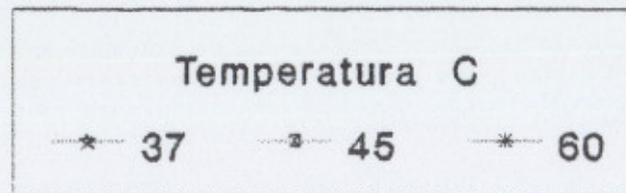
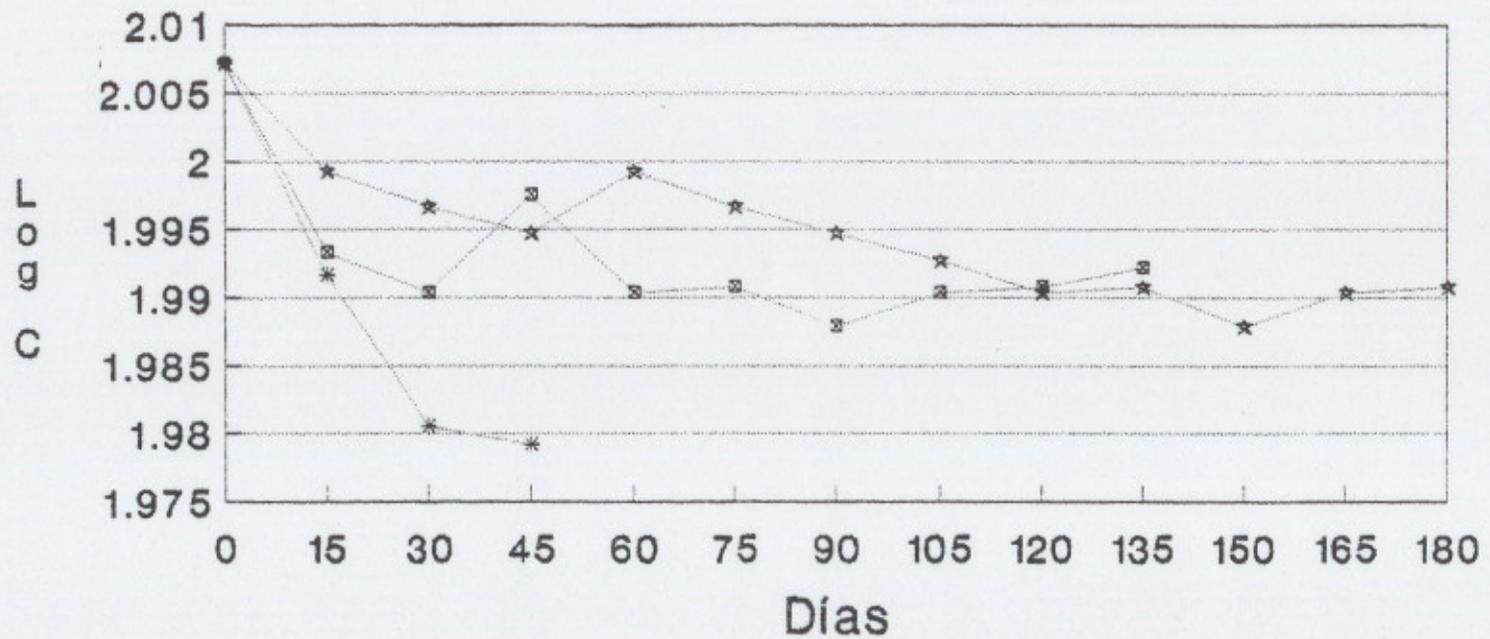
## COLOR DE LA SOLUCION

ESPECIFICACIONES: - INCOLORA, + LEVEMENTE AMARILLENTO,  
 ++ AMARILLA, +++ AMARILLO FUERTE, ++++ AMARILLO CAFE  
 ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADO Y NO ACELERADO.

Temperatura	Tiempo días	Intensidad del color	Temperatura	Tiempo días	Intensidad del color
AMBIENTE <i>CONTROL</i>	0	-	37°C	0	-
	15	-		15	-
	30	-		30	-
	45	-		45	-
	60	-		60	-
	75	-		75	-
	90	-		90	-
	105	-		105	-
	120	-		120	+
	135	-		135	+
	150	-		150	+
	165	-		165	+
180	-	180	+		
Temperatura	Tiempo días	Intensidad del color	Temperatura	Tiempo días	Intensidad del color
45°	0	-	60°C	0	-
	15	-		15	++
	30	-		30	+++
	45	-		45	++++
	60	+			
	75	+			
	90	+			
	105	+			
	120	+			
135	+				

# GRAFICA No. 1.

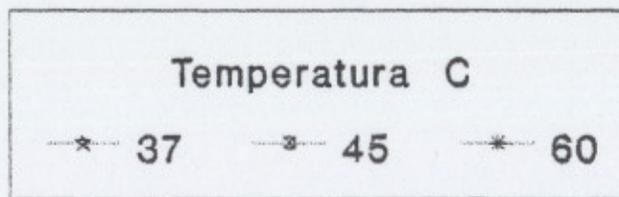
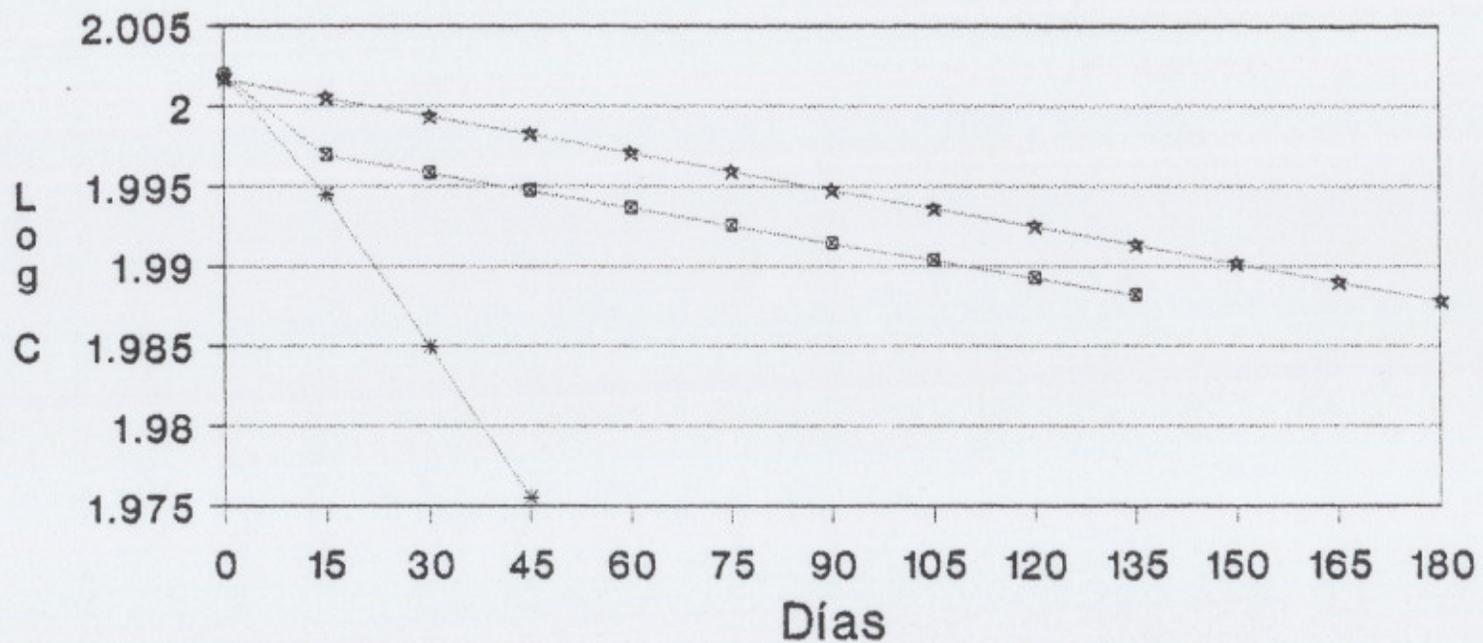
## Representación Semilogarítmica de la Cinética de Degradación de Dextrosa



Normal

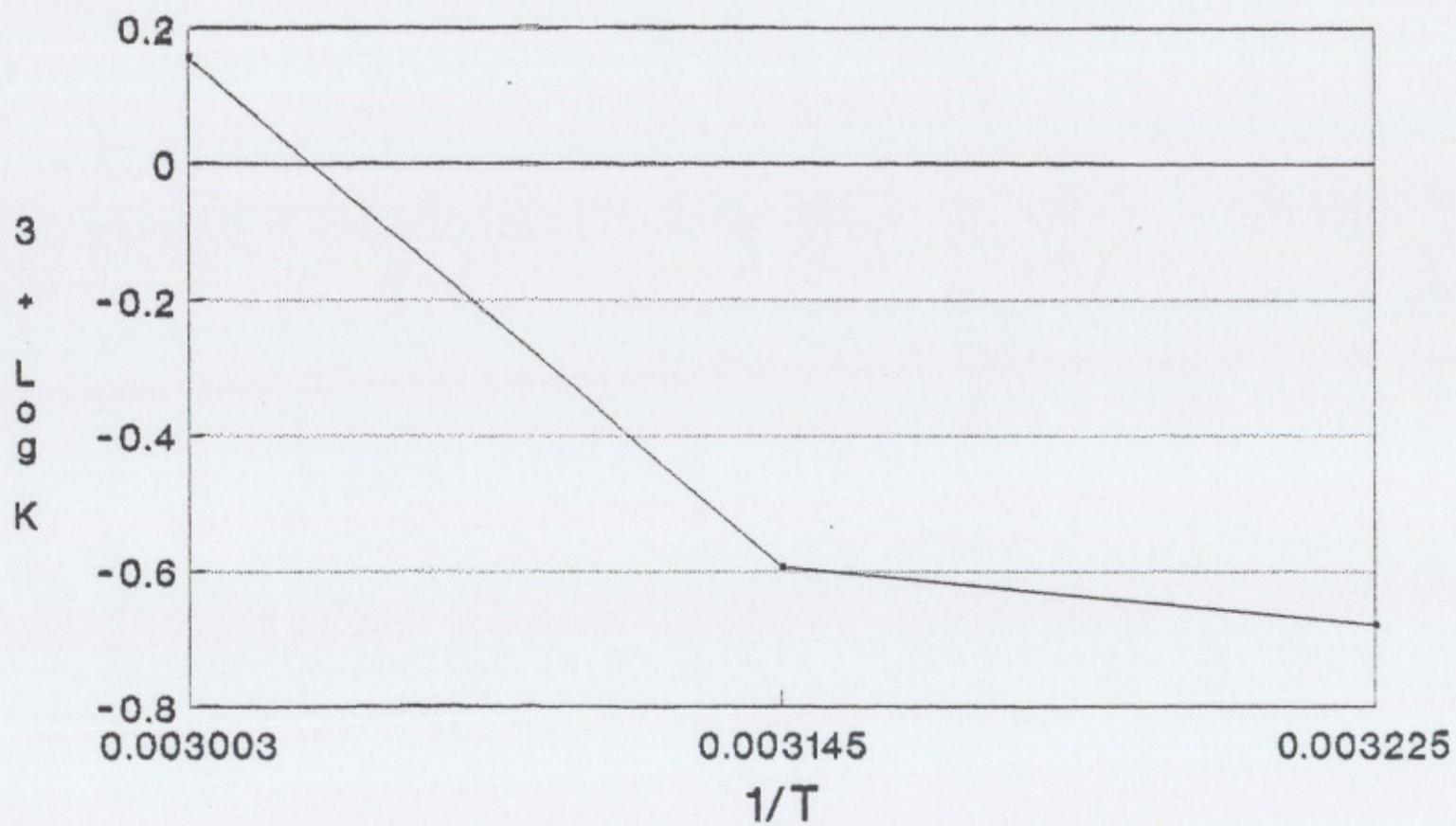
## GRAFICA No. 2.

### Representación Semilogarítmica de la Cinética de Degradación de Dextrosa



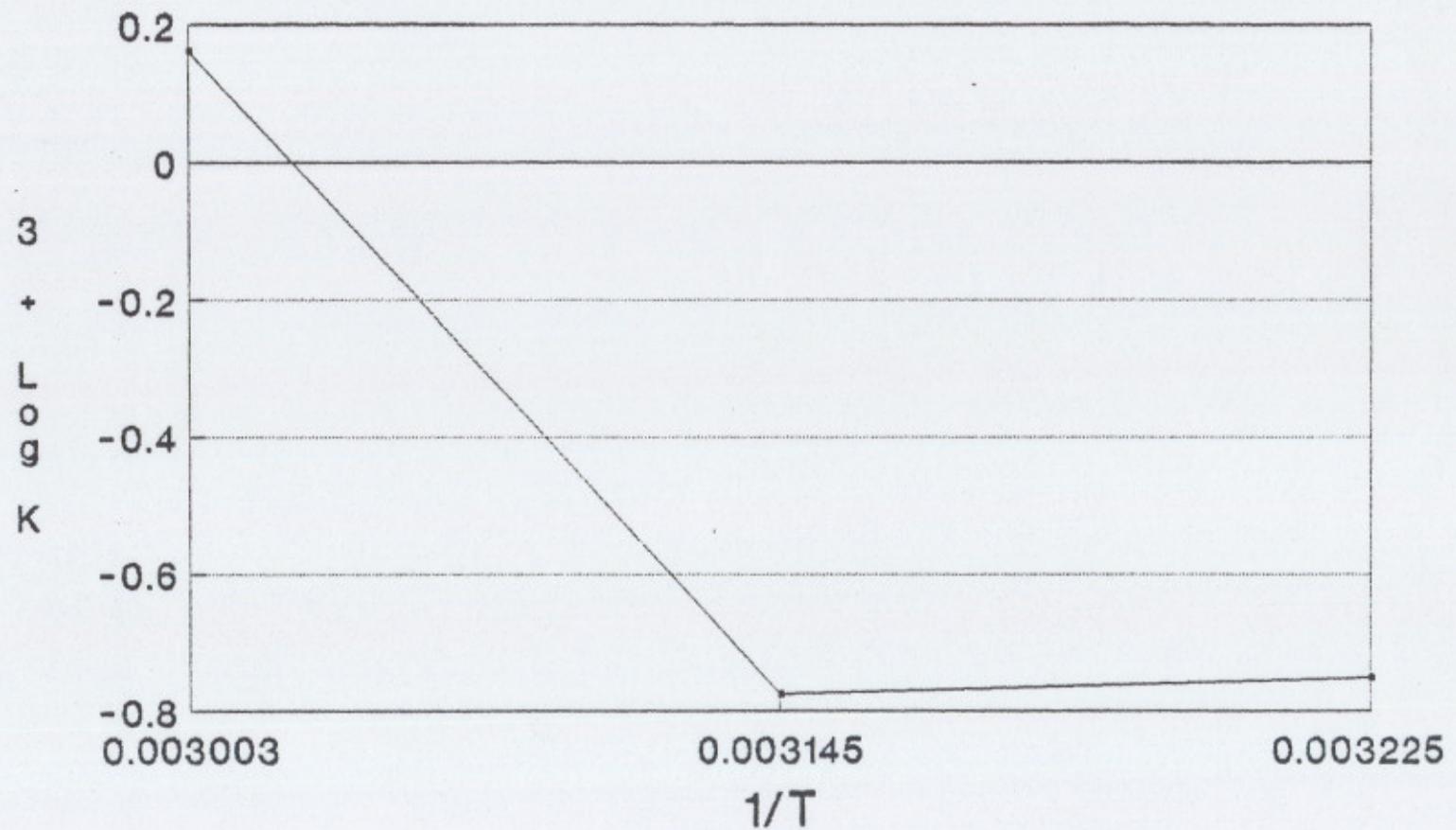
Con Regresión Lineal

GRAFICA No. 3.  
Gráfica de Arrhenius  
Para Dextrosa



Normal

GRAFICA No. 4.  
Gráfica de Arrhenius  
Para Dextrosa



Con Regresión Lineal

## 9. DISCUSION DE RESULTADOS

El estudio se inició preparando la solución de dextrosa al 5% y cloruro de sodio al 0.9% fue preparada con materia prima calidad USP, proporcionada por uno de los Laboratorios Farmacéuticos que se dedica a la elaboración y distribución de soluciones parenterales a nivel nacional.

Se procedió a envasar en viales de 10 cc de vidrio tipo I, tipo de vidrio recomendado por la USP XXI y XXII, y esterilizándose posteriormente en autoclave a 121°C, 15 lbs de presión, por 20 minutos.

Al tiempo cero se hizo la cuantificación de la concentración de dextrosa, cloruro de sodio y de 5-hidroximetilfurfural, así como también se midió el pH y se observó la coloración de la solución. ( ver tablas No. 1 y 5 )

Los viales restantes se distribuyeron de tal forma que una parte fue sometida a la acción de 3 diferentes temperaturas y la otra parte se mantuvo a temperatura ambiente, que sirvió como control; ya que para hacer estimaciones de la vida media de almacenamiento basadas en datos para temperaturas elevadas, es necesario tener como mínimo 2 temperaturas de almacenamiento y como la exactitud de la extrapolación del valor de la constante de velocidad de reacción se acentúa usando temperaturas adicionales, se recomiendan por lo menos 4 temperaturas distintas. ( 5 )

Las temperaturas seleccionadas para esta evaluación fueron 37, 45, 60°C y la temperatura de control, temperatura ambiente (aproximadamente 25°C), y el tiempo de exposición de cada una de ellas fue de 6 meses, 4.5 meses y 6 semanas respectivamente y para las muestras control 6

meses, que fue el tiempo máximo de duración del estudio, tomando como base las tablas en donde se establece un tiempo máximo y un tiempo mínimo al que deben almacenarse las muestras a dichas temperaturas.

( 3, 4 )

Como se puede observar, a mayor temperatura menor tiempo de exposición, ya que según la relación de Arrhenius, ocurre una degradación más rápida a temperaturas más altas, de tal modo que los ensayos a altas temperaturas se hacen con mayor frecuencia por períodos más breves; también puede decirse que cuando una temperatura se aumenta en 10°C, las velocidades de reacción se incrementan de 2 a 4 veces.

( 3, 5, 6 )

En estas condiciones y a tiempos determinados (cada 15 días), se cuantificó la concentración de dextrosa, cloruro de sodio y de 5-hidroximetilfurfural, así como también se evaluó la apariencia y color de la solución.

Con los datos obtenidos se elaboraron tablas de concentración versus tiempo, (ver tablas No. 2, 3 y 4), donde se pudo observar que el compuesto que sufre degradación es la dextrosa, mientras que el cloruro de sodio fue térmicamente estable.

El siguiente paso fue determinar el orden de la reacción de degradación de la dextrosa, para lo cual se construyeron gráficas de logaritmo de concentración contra tiempo. (ver gráfica No.1) Para cada una de las temperaturas se obtuvo líneas rectas, las cuales fueron ajustadas por el método de regresión lineal. (ver gráfica No. 2) Las pendientes correspondientes a las líneas rectas obtenidas a 37, 45 y 60°C, fueron  $7.7 \cdot 10^{-5}$ ,  $7.3 \cdot 10^{-5}$  y  $6.3 \cdot 10^{-4}$  respectivamente.

A partir de estos valores se determinó la constante de velocidad de reacción ( k ) para cada una de estas temperaturas, cuyos valores fueron:  $k_{37^{\circ}\text{C}} = 1.77 \cdot 10^{-4} \text{ días}^{-1}$ ,  $k_{45^{\circ}\text{C}} = 1.69 \cdot 10^{-4} \text{ días}^{-1}$  y  $k_{60^{\circ}\text{C}} = 14.51 \cdot 10^{-4} \text{ días}^{-1}$ .

Se puede apreciar que a las 3 temperaturas existe una relación lineal, por lo que se determinó que la reacción de degradación de la dextrosa es de primer orden.

Haciendo una interpolación en la gráfica, se obtuvo el valor de la constante de velocidad de reacción a  $25^{\circ}\text{C}$ ,  $k_{25^{\circ}\text{C}} = 5.21 \cdot 10^{-5} \text{ días}^{-1}$ . Así mismo, a partir del valor de la pendiente de la gráfica de Arrhenius, fue posible determinar el valor correspondiente a la Energía de Activación ( $E_a = 18.785 \text{ kcal/mol}$ ).

Extrapolando en la curva de Arrhenius el valor del  $\log k_{25^{\circ}\text{C}}$ , se procedió a calcular el  $t_{95\%}$  para la dextrosa en solución al 5%,  $t_{95\%} = 3.61$  años para el estudio de estabilidad acelerada y  $t_{95\%} = 5.34$  años para el estudio de estabilidad no acelerada. (ver anexo III-formulario)

A lo largo del estudio se observó la apariencia y color de la solución, la cual no cambió significativamente en las muestras control ni en las sometidas a temperatura de  $37$  y  $45^{\circ}\text{C}$ , mientras que en las muestras sometidas a  $60^{\circ}\text{C}$ , la coloración varió de incolora a ligeramente amarillenta, hasta colorearse amarillo café, lo cual coincidió con los valores de absorbancia obtenidos para el 5-hidroximetilfurfural, producto de la degradación de la dextrosa, por lo que se estableció que es el responsable de la coloración amarilla de la solución, luego de haber permanecido un tiempo determinado expuesto a diferentes condiciones de temperatura. (ver tablas No. 4 y 5)

Al final del estudio además de la cuantificación de dextrosa, cloruro de sodio, 5-hidroximetilfurfural y de la observación de apariencia y color de la solución, también se midió el pH, dando una lectura de 4.47, lo que nos indica que se mantuvo dentro de especificación (límites pH = 3.5 - 6.5) a lo largo de todo el estudio.

Como se puede observar a partir de estos datos, la dextrosa en solución al 5% es un compuesto bastante estable químicamente, teniendo un tiempo de vida útil experimental de 3.61 años para el estudio de estabilidad acelerado y de 5.34 años para el estudio de estabilidad no acelerado; y el cloruro de sodio en solución al 0.9% es sumamente estable térmica y químicamente; experimentalmente se comprobó que no sufre degradación, ya que la concentración del cloruro de sodio no varió durante el estudio, razón por la que no se calculó su tiempo de vida útil. (ver tabla No. 3)

## 10. CONCLUSIONES

1. En la solución de estudio, al tiempo cero, la concentración de dextrosa fue de 101.66% y de cloruro de sodio 103.11%, con respecto a la concentración declarada; el 5-hidroximetilfurfural dio una absorbancia de 0.00233, el valor de pH fue de 4.53; encontrándose dentro de los límites de tolerancia.
2. De los ingredientes activos evaluados el único que sufrió degradación fue la dextrosa, al mismo tiempo que aumentó la absorbancia del 5-hidroximetilfurfural, y la coloración de la solución se tornó amarillenta, por lo que se determinó que el compuesto responsable de la coloración amarilla, fue el producto de degradación de la dextrosa, el 5-hidroximetilfurfural.
3. Se estableció que la cinética de degradación que sufrió la dextrosa fue de primer orden, para cada temperatura y que el tiempo de vida útil experimental fue de 3.61 años para el estudio de estabilidad acelerado y de 5.34 años para el estudio de estabilidad no acelerado.
4. De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, se puede decir que la dextrosa en solución al 5% es bastante estable químicamente y que el cloruro de sodio en solución al 0.9% no sufre ninguna cinética de degradación.

## 11. RECOMENDACIONES

1. Hacer un estudio comparativo de estabilidad, de soluciones conteniendo dextrosa al 5% y cloruro de sodio al 0.9%, para comprobar si coincide el tiempo de vida útil experimental, con el tiempo de vida útil real.
2. Hacer un estudio similar al presente, en producto comercial para determinar si el comportamiento de la solución es el mismo, en diferente tamaño y tipo de envase.
3. Hacer un muestreo representativo del producto comercial que está siendo distribuido por las diferentes casas comerciales a hospitales y farmacias, para:
  - a. Verificar si la concentración de dextrosa y cloruro de sodio, están dentro de especificación.
  - b. Determinar en base a su fecha de fabricación o por la concentración de 5-hidroximetilfurfural, si el producto no ha expirado.
  - c. Detectar si el producto también cumple con las especificaciones microbiológicas.

## 12. REFERENCIAS

1. Ponce D'León LF. Estabilidad de Medicamentos. Colombia:  
Universidad Nacional de Colombia, 1990. 24 p. (p. 1 - 23).
2. United States Pharmacopoeial Convention. The United States  
Pharmacopoeia (USP). XXI ed., USA: Mack Publishing Co., 1985.  
LVII+1683 p. (p. 300 - 301, 1345 - 1347).
3. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las  
Preparaciones Farmacéuticas. Ginebra: Organización Mundial  
de la Salud, Doc. Tec. No. 790, 1988. 84 p. (p. 23).
4. Lachman L., Lieberman HA. y Kanig JL. The Theory and Practice  
of Industrial Pharmacy. 2 ed. U.S.A.: Lea & Febiger, 1976.  
VI + 787p. (p. 32 - 77).
5. Remington's Pharmaceutical Sciences. 16 ed. Pennsylvania, USA:  
Mack Publishing Co., 1980. (p. 1127, 1425 - 1432, 1488 -  
1497).
6. Helman J. Farmacotecnia Teórica y Práctica. México:  
C.E.C.S.A. Tomos B, Tomo B, 1981. 2624 p. (p. 2369, 2475).

7. Reynolds J, ed. Martindale; The Extra Pharmacopoeia. 29 ed. London: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1989. XXX + 1896 p. (p.1265).
8. The International Pharmacopoeia. 3 ed. Geneva: World Health Organization. Vols. 2, Vol. 2, 1981. (p. 135 - 137).
9. United States Pharmacopoeial Convention. The United States Pharmacopoeia (USP). XXII ed., 1990. LIV + 2067 p. (p. 408 - 409).
10. Stability of Pharmaceutical Products EFTA: A Seminar Held in Salzburg Frongth. Génova: EFTA, June 1976. 98 p.
11. Sapón Choz, AP. Estudio de Estabilidad Acelerada en 4 Formulaciones de Elixir de Acetaminofén. Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de CC.QQ. y Farmacia), 1992. 65 p.
12. Proyecto de Buenas Prácticas de Manufactura en la Industria Farmacéutica y Cosmética de Guatemala. Guatemala: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, 1988. (p. 42 - 43).

13. González Solares IM. Estudio de la Estabilidad del Hidroxido de Aluminio por Análisis Termal Diferencial. Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de CC.OO. y Farmacia), 1981. 43 p.
14. Osol A, Farrar G. The Dispensatory of the United States of America. 25 ed. USA: JB Lippincott Co., 1950. 2139 p. (p. 427 - 433, 1265 - 1269, 2016).
15. Enciclopedia de Tecnología Química. Tomos 8, Tomo 2, México: U.T.E.H.A., 1962. XVIII + 1027 p. (p. 903, 926, 928).
16. Hoover JE. Dispensing of Medication. 8 ed. USA: Mack Publishing Co., 1976. 654 p. (p. 514, 602).
17. The Merck Index. 10 ed. USA: Merck & Co. Inc., 1983.
18. Who Expert Comittee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: " Accelerated Stability Studies of Widely used Pharmaceutical Substances under Simulated Tropical Conditions". Geneva: World Health Organization, Doc. Tec. No. 529, 1986. 5p. (p. 1 - 5).
19. Connors KA, et al. Chemical Stability of Pharmaceuticals Handbook for Pharmacists. 2 ed. USA: John Willey & Sons, 1986. XII + 847p. (p. 135 - 159).

20. Kirk & Othmer. Enciclopedia of Chemical Technology. 3 ed. USA: John Willey & Sons, Inc. Vol. 21, 1983. XXVI + 968 p. (p. 868, 869, 922).
21. De León A. Metodología a Seguir para el Protocolo de Estabilidad. Guatemala: Unipharm, 1990. 44 p. (p. 1 - 5).
22. Litter M. Farmacología. 7 ed. Buenos Aires, Argentina: El Ateneo, 1986. XV + 1872 p. (p. 963 - 966, 1003 - 1015).
23. Gahart BL. Intravenous Medications. 3 ed. USA: The C.V. Mosby Co., 1981. VII + 258 p. (p. 66).

### 13. ANEXOS

			Pag.
13.1	ANEXO I:	Generalidades . . . . .	45
13.2	ANEXO II:	- Procedimiento de preparación de la solución . . . . .	56
		- Método para la determinación del orden de reacción . . . . .	56
		- Cinética de Reacción . . . . .	57
		* Velocidad y Orden de las Reacciones . . . . .	57
		* Reacciones de Primer Orden .	58
		- Ecuación de Arrhenius, para determinar la energía de activación . . . . .	61
13.3	ANEXO III:	- Fórmulario. . . . .	62

### 13.1 ANEXO I:

#### GENERALIDADES:

Un medicamento preparado, tiene una VIDA DE ANAQUEL limitada, la cual depende de los cambios en las características tanto físicas, químicas, fisicoquímicas y microbiológicas de la preparación. La VIDA DE ANAQUEL o VIDA UTIL, implica que debe haber una concentración crítica del componente activo, por debajo de la cual el producto NO es aceptable. ( 1 )

Los tipos de estabilidad reconocidos por la USP son: la estabilidad química, física, microbiológica, terapéutica y toxicológica. ( 2 )

La importancia de las características físicas de un producto desde el punto de vista de estabilidad puede ser tan crítica, como la inestabilidad química del mismo. La estabilización de un producto farmacéutico implica un amplio conocimiento de las causas de la inestabilidad de éste, de su naturaleza y del comportamiento de los productos de degradación, así como de la velocidad a la cual ocurren dichos cambios.

Son numerosas las variables que al actuar sobre un producto farmacéutico, producen casi siempre modificaciones en sus propiedades más importantes, como lo son su eficacia y su inocuidad clínica. Estas variables han sido divididas en cuatro grupos: físicas, fisicoquímicas, químicas y biológicas. Es evidente que un estudio completo y exhaustivo de todas las variables involucradas tomaría años, lo que llevaría a una postergación excesiva para el empleo del producto farmacéutico y a un elevado recargo en su costo.

Una información completa de los resultados obtenidos en los ensayos de preformulación, unidos a un conocimiento apropiado de los fundamentos de la Termodinámica y la Fisicoquímica, permiten orientar el estudio hacia aquellas variables que probablemente causarían alteraciones clínicamente significativas en el producto farmacéutico. La reducción en el número de variables involucradas en el estudio, permiten transformar el sistema en un modelo susceptible de tratamiento cinético y termodinámico, para calcular en un tiempo menor el período de vida útil, con razonable confiabilidad. ( 1, 18, 19, 20 )

Los métodos existentes para el estudio de la estabilidad de medicamentos se pueden clasificar en dos, el método Clásico Tradicional y el Análisis Acelerado de Estabilidad. El mejor método es aquél en el que el medicamento es sometido a las mismas condiciones que va a encontrar en la vida real, pues los resultados obtenidos son de mayor confiabilidad; pero este método desde el punto de vista económico es el menos práctico, pues resulta más caro, ya que sus costos son más elevados y se requiere mayor tiempo de experimentación; por lo que el Método Clásico no sería el más aconsejable ni utilizable.

Desde el punto de vista científico, el método de Análisis Acelerado de Estabilidad es de limitada confiabilidad, ya que al someter el producto a condiciones adversas exageradas, puede alterarse o modificarse el curso de una reacción y por consiguiente los resultados esperados, en mayor o menor proporción; dependiendo del tipo de reacción que se verifique y de las condiciones impuestas. Sin embargo, el error que se puede cometer por la aplicación de este método es tan reducido en ciertos casos, que los resultados obtenidos son de aceptable

confiabilidad, dependiendo del tipo de producto de estudio y del tipo de cinética que se desarrolle en el proceso de degradación. En el aspecto económico, es el mejor método ya que los costos son menores y el tiempo que necesita para su desarrollo es más corto. ( 1, 19 )

#### VIAS DE DEGRADACION:

##### 1. CINETICA:

Muchas de las degradaciones farmacéuticas ocurren en un intervalo determinado y son de naturaleza química; estas reacciones se ven afectadas por factores como solventes, concentración, pH, temperatura, radiaciones y catálisis. Estas reacciones pueden ser clasificadas como de cero orden, primer orden y segundo orden.

##### 2. INFLUENCIA DE LA TEMPERATURA:

La influencia de la temperatura en las reacciones que se llevan a cabo, permite predecir la temperatura de almacenamiento en condiciones normales exageradas. La velocidad de muchas reacciones químicas aumentan en un factor de 2 ó 3 por cada 10 grados Centígrados de elevación de temperatura. Arrhenius fue el primero en explicar la dependencia de la temperatura en la velocidad de reacción y postuló la existencia de una barrera energética entre reactivos y productos.

La energía adicional que se requiere para traspasar la barrera, se denomina Energía de Activación. Si la temperatura se eleva, se suministra energía al sistema, los reactivos alcanzan la energía de activación más rápido y la velocidad de reacción aumenta.

### 3. METODOS INDICADORES DE LA ESTABILIDAD:

Los métodos para indicar la estabilidad de los medicamentos, giran alrededor de la cuantificación de los grupos funcionales. ( 13 )

#### PROPIEDADES DE LA DEXTROSA:

La Dextrosa es un azúcar obtenido generalmente por hidrólisis del almidón. Puede contener una molécula de agua de hidratación y denominársele DEXTROSA MONOHIDRATADA o puede ser anhidra y llamársele DEXTROSA ANHIDRA.

Una solución acuosa recientemente preparada, de Dextrosa Monohidratada tiene una rotación óptica de +109.6 grados que cambia lentamente a un valor constante de +52.3 grados.

La Dextrosa se encuentra en forma de cristales blancos o incoloros, polvo cristalino o granular, inodoro y de sabor dulce. Un gramo de Dextrosa se disuelve en 1 ml de agua y en aproximadamente 60 ml de alcohol; una solución al 5.51% en agua es isotónica; a altas temperaturas puede empezar a caramelizarse. CAMELIZACION es el término que se utiliza para describir el proceso de degradación de un azúcar y que está asociado con la aparición de una coloración marrón o "caramelo". En este proceso intervienen las oxidaciones, dealdolizaciones e interacciones con excipientes. ( 6, 7, 14 )

Cinéticamente, la degradación de la Dextrosa en solución ácida puede determinarse por la formación del 5-hidroximetilfurfural, compuesto relativamente inestable, soluble en agua a temperatura de ebullición elevada. La polimerización de este producto, da compuestos de color oscuro y se han presentado pruebas del papel que desempeña

aquel compuesto como producto intermedio en la coloración de las soluciones azucaradas. ( 6, 15 )

#### PROPIEDADES DEL CLORURO DE SODIO:

El Cloruro de Sodio se encuentra como cristales cúbicos o polvo cristalino, incoloro o blanco, con sabor salino.

1 gramo se disuelve en 2.8 ml de agua, en 10 ml de glicerina y de 100 a 1000 ml de alcohol. ( 16 )

El Cloruro de Sodio es utilizado en la reposición de electrolitos, como Sodio, Cloruro y agua, también tiene uso como emético, y como antiinflamatorio en uso tópico. Intravenosamente se le utiliza como solución isotónica para aumentar el volumen sanguíneo y para combatir la deshidratación. ( 17, 21 )

Esta sal constituye el 90% de los componentes inorgánicos del suero de la sangre, por lo que generalmente es la sal de preferencia para hacer soluciones isotónicas con la sangre.( 22 )

#### SOLUCION DE DEXTROSA Y CLORURO DE SODIO:

Una solución estéril de Dextrosa y Cloruro de Sodio en agua para inyección contiene 95 a 105% de la cantidad de  $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$  y de NaCl, indicadas en la etiqueta. No se le agregan agentes antimicrobianos.

Es una solución clara, incolora, con pH entre 3.5 y 6.5 determinado sobre una alícuota diluida en agua hasta una concentración de no más de 5% de Dextrosa, si fuera necesario.

( 5, 14, 22 )

#### USOS:

Para proporcionar Glucosa como sustancia nutritiva en un medio que no hidrata tejidos, o puede emplearse como fuente de Cloruro de Sodio isotónico, o ambos. Cuando las soluciones hipertónicas de Dextrosa se emplean en edema cerebral o en estados hidratados, el Cloruro de sodio isotónico previene un rebote de hidratación retardado. Ya que la Dextrosa sola no puede ser administrada por vía subcutánea, se debe preferir la preparación inyectable de Dextrosa y Cloruro de Sodio.

( 5, 17, 21 )

#### DOSIFICACION:

Intravenosa, variable, determinada por el uso, condición clínica y talla del paciente. Frecuentemente oscila entre 500 y 1000 ml.

#### FORMAS DE DOSIFICACION:

Varios porcentajes de cada componente que oscilan entre 2.5% de Dextrosa : 0.45% de Cloruro de Sodio a 25% de Dextrosa : 0.9% de Cloruro de Sodio, en diversos tamaños. ( 5 )

#### ESTUDIOS REALIZADOS SOBRE ESTABILIDAD:

Sobre estabilidad y estabilización de medicamentos se ha trabajado desde el principio de siglo, siendo así que de las décadas del 40 y 50, datan los adelantos más notables.

A finales de la década del 50, el Comité de la Academia Danesa de Ciencias Técnicas, publicó un reporte donde se da la primera definición sobre estabilidad de una preparación farmacéutica, definiéndola como

"Intervalo de tiempo comprendido desde que se completa la elaboración de un producto, hasta que éste no cumple más las especificaciones de la Farmacopea". S. A. Schou efectuó una modificación a esta definición en el año de 1959, que fue publicada en 1960, en el sentido de hacerla más general: "La estabilidad de una preparación farmacéutica, es el intervalo de tiempo comprendido desde el momento que se completa la elaboración del producto, hasta que su potencia se haya reducido en no más de un porcentaje previamente establecido, por ejemplo un 10%".

En 1964 el Dr. T. D. Whittet hizo un análisis sobre el término estabilidad, cuando se aplica a medicamentos, como: "La propiedad que tiene el producto, de retener sus características originales". De acuerdo con su experiencia, el deterioro es frecuentemente manifestado por alteraciones en el producto, las cuales pueden ser detectadas por los sentidos, y deberse a un sinnúmero de reacciones de tipo químico y físico, las cuales pueden involucrar interacciones entre los componentes activos, los auxiliares o excipientes y el recipiente de envase, también pueden deberse al crecimiento de microorganismos y verse afectadas por factores como las condiciones de transporte y almacenamiento de los medicamentos.

En 1974, C. J. Lintner, definió la Estabilidad de un producto farmacéutico, como: "La capacidad que tiene cierta formulación en un envase determinado, de mantenerse dentro de sus especificaciones físicas, químicas, terapéuticas y toxicológicas". También dice que la estabilidad de un medicamento puede definirse como "El tiempo transcurrido desde la fecha de elaboración de la formulación, hasta que su actividad química o biológica no es menor que un nivel predeterminado

de la potencia etiquetada y sus características físicas no han cambiado en forma perjudicial, o apreciablemente".

También se reporta un estudio efectuado por S. A. Schou en 1960, sobre el análisis de la importancia que le dan las distintas Farmacopeas a la Estabilidad de un producto. Seleccionó para su estudio las Farmacopeas Americana, Británica y Danesa, como representativas de las diferentes actitudes existentes frente a la problemática de la Estabilidad. De acuerdo a este estudio, sólo la Farmacopea Americana XV edición, aceptó indicaciones en cuanto a tiempo y condiciones de almacenamiento requeridos para productos biológicos (sueros y vacunas).

La USP XVIII de 1970 en su sección de informaciones generales, dedica una parte a dar recomendaciones globales sobre la conservación, envase, almacenamiento y etiquetado de los productos farmacéuticos.

En la edición de 1975, USP XIX, hay un cambio radical en la actitud de la Farmacopea, apareciendo un capítulo claramente denominado de Estabilidad y en el cual se establecen categorías de estabilidad, también pone de relieve la responsabilidad del farmacéutico en cuanto a la elaboración y presentación de productos estables de probada eficacia y reducida toxicidad, actitud que se ha mantenido sin modificaciones hasta la actualidad.

La Farmacopea Británica, desde tempranas ediciones estableció limitaciones en el tiempo de almacenamiento de ciertas preparaciones e indican el intervalo de tiempo durante el cual se espera que la preparación retenga un cierto porcentaje de su potencia inicial.

En la edición de 1958, surgió la idea de una fecha de expiración. En la de 1968, aparecieron instrucciones sobre almacenamiento y

etiquetado en forma general; algunas monografías llevan recomendaciones sobre almacenamiento, rotulación, recipientes, empaque, estabilidad y fecha de expiración. En la actualidad, no ha presentado un enfoque más profundo de la problemática de estabilidad y no existe una definición oficial para este término. ( 4, 18 )

En 1986, la Organización Mundial de la Salud hizo un estudio de la estabilidad acelerada de sustancias farmacéuticas ampliamente usadas, bajo condiciones tropicales simuladas.

El estudio fue iniciado y coordinado por el Dr. M. Pesez, miembro de WHO Expert Advisory Panel en la Farmacopea Internacional y preparaciones farmacéuticas. La Organización Mundial de la Salud dio un reconocido agradecimiento a la contribución del Dr. Pesez y a Messrs Roussel-Uclaf S.A., Romain-ville, Francia, quienes generosamente ofrecieron las instalaciones de sus laboratorios analíticos para efectos de trabajo.

En este trabajo se incluyen dos listados de sustancias que fueron sometidas al estudio, uno de los listados corresponde al índice de sustancias que son degradadas bajo las condiciones empleadas; el otro listado corresponde al índice de sustancias resistentes a la degradación. ( 18 )

En 1990, el Comité de Expertos de la OMS, en el Boletín de Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas, dedican su informe No. 31 a la Estabilidad de los medicamentos. ( 3 )

### INYECCION DE DEXTROSA Y CLORURO DE SODIO:

La inyección de Dextrosa y Cloruro de Sodio es una solución estéril de Dextrosa y Cloruro de Sodio en agua para inyección. Contiene no menos del 95% y no más del 105% de la cantidad etiquetada de  $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$  Y NaCl. Contiene un agente bacteriostático sólo cuando se usa como agente esclerosante U.S.P.

### USOS:

Se utiliza en la nutrición parenteral, junto con fluidos para uso parenteral, para proveer de agua, electrolitos y Dextrosa junto con vitaminas, proteínas, aminoácidos y otros nutrientes.

Es utilizado en la deshidratación causada por diarrea y vómitos; después del oxígeno, el agua es la sustancia vital más inmediata.

El Cloruro de Sodio en solución es empleado para proveer los requerimientos diarios de sal al organismo. También es utilizado para reponer, volumen por volumen, los fluidos perdidos a causa de vómitos o daños gástricos. Frecuentemente se le utiliza en casos de acidosis o alcalosis, particularmente cuando hay deshidratación severa.

La Dextrosa se usa para reponer temporalmente el volumen sanguíneo en casos de shock en acidosis orgánica, para ayudar a mantener el valor calórico, como suplemento de glucógeno del hígado.

DOSIS:

La dosis usual de un 5% de Dextrosa en una solución isotónica de Cloruro de Sodio, administrada intravenosa o hipodérmicamente es de 500 ml, con un intervalo de 100 a 1000 ml. La máxima dosis permitida es de 1000 ml y en un total en 24 horas, que no exceda de 5000 ml.

ALMACENAMIENTO:

Las inyecciones de Dextrosa y Cloruro de Sodio en solución deben preservarse preferiblemente en recipientes de vidrio tipo I o tipo II:  
( 2, 9, 14 )

## 13.2 ANEXO 11:

### PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LA SOLUCION:

La solución de Dextrosa y Cloruro de sodio se preparó disolviendo 300 g. de Dextrosa Anhidra y 54 g. de Cloruro de Sodio, calidad USP, en 6 litros de agua para inyección para lo cual se limpió y sanitizó el área de trabajo, previo a la elaboración de éste, cumpliendo con las Buenas Prácticas de Manufactura para un área estéril. También se esterilizó el equipo, material, agua para inyección y vestuario a ser utilizado. ( 9, 12 )

Luego de la fabricación, se procedió a medir su pH, el cual dio un valor de 4.53, se envasó y selló el producto, en viales de vidrio tipo 1 de 10 ml; concluyéndose con la esterilización terminal del producto en autoclave, a 121°C y 15 libras de presión por 20 minutos. ( 2 )

Se cuantificó Dextrosa, Cloruro de Sodio y 5-hidroximetilfurfural al tiempo Cero. ( 2, 8, 9 )

El producto así elaborado se dividió en cuatro grupos, 192 viales de 10 ml se mantuvieron a temperatura ambiente (25°C), 192 viales de 10 ml se almacenaron a 37 °C, 144 viales de 10 ml a 45 °C y 48 viales de 10 ml a 60 °C.

### METODO PARA LA DETERMINACION DEL ORDEN DE REACCION

1. Elaborar la gráfica de tiempo versus concentración, si la representación da una línea recta, se concluye que el orden de la reacción es de Cero, si no, se continúa con el siguiente paso.

2. Elaborar una gráfica tiempo versus el logaritmo de la concentración ( $\log C$ ) o ( $\ln C$ ), si la gráfica presenta una línea recta, la reacción es de orden Uno, en caso contrario se continúa con el siguiente paso.
3. Elaborar una gráfica de tiempo versus  $1/C_m$  si se observa una recta en la gráfica, indica que la reacción puede ser manejada de acuerdo a una cinética de orden Dos.

#### CINETICA DE REACCION:

La cinética de Reacción es el estudio de la velocidad de los cambios químicos y la forma en que dicha velocidad depende de condiciones de concentración de reactivos, productos y otras especies químicas que pueden estar presentes, y de factores como solvente, presión y temperatura.

La aplicación farmacéutica de esta información permite abordar en forma racional la estabilización de drogas y la previsión de su vida útil y de sus condiciones óptimas de almacenamiento.

#### VELOCIDAD Y ORDEN DE LAS REACCIONES:

La velocidad de reacción es aquella a la que uno o más reactivos experimentan cambios químicos.

El cambio puede expresarse en la notación del cálculo por la ecuación diferencial:

$$-dc/dt = kc \quad ( I )$$

donde  $-dc/dt$  es la velocidad a la que la concentración de reactivos disminuye (lo que indica el signo menos) y  $k$  es la constante de velocidad.

El término Orden de Reacción indica la forma en que la concentración de un reactivo o varios influye en la velocidad de una reacción química.

#### REACCIONES DE PRIMER ORDEN:

Cuando la velocidad de una reacción es proporcional a la primera potencia de la concentración de un reactivo y puede expresarse matemáticamente en la forma de la siguiente ecuación, se dice que esa reacción es de PRIMER ORDEN con respecto al reactivo:

$$dc/c = -kdt \quad ( II )$$

que por integración da en forma logarítmica natural:

$$\ln c = -kt + cte \quad ( III )$$

o en forma logarítmica común:

$$\log c = -kt/2.303 + cte \quad ( IV )$$

Las ecuaciones (III) y (IV) producen líneas rectas si  $\ln c$  o  $\log c$  se grafican versus  $t$ ; ésta es una característica que identifica las reacciones cuya velocidad es proporcional a la concentración de un sólo reactivo, o sea una Reacción de Primer Orden. La constante  $k$  puede calcularse fácilmente por la pendiente de la línea, que es  $-k/2.303$ .

La concentración se expresa generalmente en moles/litro y el tiempo en segundos, aunque pueden emplearse otras unidades. La constante de velocidad  $k$  para una reacción de Primer Orden tiene unidades de tiempo recíproco (tiempo  $-1$ ).

Si la ecuación (IV) se integra entre los límites de concentración  $C_0$  al comienzo de la reacción, cuando el tiempo es cero, y cuando la concentración es  $c$  en un momento posterior  $t$ , se obtiene:

$$\log C_0/c = (k/2.303) t \quad ( V )$$

que puede escribirse así:

$$k = (2.303/t) \log (C_0/c) \quad ( VI )$$

despejando  $t$  tenemos:

$$t = (2.303/k)(\log C_0/c) \quad ( VII )$$

Una modificación de esta ecuación en la que  $a$  es la cantidad inicial de reactivo y  $x$  es la cantidad que ha reaccionado en el tiempo  $t$ , es la siguiente:

$$k = (2.303/t) \log (a/(a-x)) \quad ( VIII )$$

La ecuación ( VI ) puede usarse para calcular  $k$  en reacciones de primer orden cuando se conoce la concentración inicial ( $C_0$ ) y en el tiempo transcurrido  $t$ . A veces  $C_0$  no se conoce o no es una concentración de referencia apropiada, en cuyo caso las concentraciones  $C_1$  en el tiempo  $t_1$  y  $C_2$  en un tiempo posterior  $t_2$  se usa para calcular  $k$  por la siguiente modificación de la ecuación precedente:

$$k = (2.303/t_2 - t_1) \log (C_1/C_2) \quad ( IX )$$

Aunque las velocidades de reacción pueden expresarse cuantitativamente en términos de valores numéricos de  $k$ , en muchos casos la expresión más útil es en términos de la "Vida Media de la Reacción", o sea el tiempo  $t_{1/2}$ , necesario para que la mitad de la sustancia (reactivo) entre en reacción.

Escribiendo la ecuación ( VI ) en la forma:

$$\begin{aligned}k &= (2.303/t_{1/2}) \log (C_0/(C_0/2)) \\ &= 0.693/t_{1/2} \quad ( X )\end{aligned}$$

es evidente que:

$$t_{1/2} = 0.693/k \quad ( XI )$$

La ecuación ( XI ) demuestra que para las reacciones de Primer Orden se requiere un intervalo de tiempo constante para que desaparezca la mitad de la sustancia presente al iniciarse el intervalo, cualquiera sea su concentración. En una reacción de Primer Orden el 50% de la cantidad inicial de reactivo queda después del primer periodo de vida media, 25% después del segundo, 12.5% después del tercero y así sucesivamente.

Un término usado a veces en estudios de estabilidad de drogas es el tiempo necesario para la pérdida de 10% de la concentración original, o para que la concentración disminuya al 90% de la original. Este intervalo se llama  $t_{0.90}$ .

Los procesos de primer orden se limitan a las reacciones químicas. La difusión pasiva de drogas a través de las membranas y los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de drogas tienen lugar a menudo a velocidades proporcionales a la concentración de la droga, y así se describen como procesos de primer orden. La velocidad de crecimiento de microorganismos y de su muerte o inactivación por calor o agentes químicos también son generalmente procesos de primer orden.

En los casos en que se usan datos de estudios acelerados para proyectar una fecha de vencimiento probable que está más allá de la

fecha basada en estudios reales de la vida de almacenamiento, es necesario continuar las pruebas hasta verificar la fecha de vencimiento probable.

#### ECUACION DE ARRHENIUS:

El efecto de la variación de la temperatura sobre la velocidad de la reacción se puede expresar con la Ecuación de Arrhenius, donde tomando la pendiente de la gráfica de Arrhenius tenemos:

$$E_a = \frac{R \ln (k_2/k_1)}{(1/t_2 - 1/t_1)}$$

donde:

$E_a$  = Energía de Activación

$R$  = Constante de los gases 1.9872 cal/mol°K

$k$  = Constante de velocidad de reacción a una temperatura determinada.

$t$  = temperatura absoluta.

Cada impresión emitida contiene un enunciado sobre la aceptabilidad de la presunción de Arrhenius con su respectivo nivel de probabilidad, la pendiente e intersección para la curva de Arrhenius, la energía aparente estimada de activación con sus límites de confianza del 95%, más los valores estimativos de vida de almacenamiento a determinadas temperaturas. ( 6, 11 )

13.3

ANEXO III:

FORMULARIO:

$$\text{Pendiente} = \frac{Y_2 - Y_1}{X_2 - X_1}$$

Donde:

$Y_2$  = Log Concentración final  
 $Y_1$  = Log Concentración inicial  
 $X_2$  = Tiempo final en días  
 $X_1$  = Tiempo inicial en días

$$k = (\text{Pendiente})(-2.303) = \text{días}^{-1}$$

Donde:

$k$  = Constante de Velocidad de Reacción  
 $-2.303$  = Inverso de  $\ln$

GRAFICA DE ARRHENIUS:

PARA CADA TEMPERATURA:

Eje X = 1/temperatura absoluta (°K)  
Eje Y = 3 + log k  
°K = (°C + 273)

$$\text{Pendiente} = \frac{Y_2 - Y_1}{X_2 - X_1}$$

Donde:

$Y_2$  = 3 + Log k a la temperatura más baja.  
 $Y_1$  = 3 + Log k a la temperatura más alta.  
 $X_2$  = 1/temperatura absoluta menor  
 $X_1$  = 1/temperatura absoluta mayor

EXTRAPOLACION DE  $K_{25^\circ\text{C}}$ :

$$\text{Pendiente} = \frac{Y_2 - Y_1}{X_2 - X_1}$$

Despejando  $Y_2$ :

$$Y_2 = (\text{Pendiente})(X_2 - X_1) + Y_1$$

Donde:

$Y_2 = 3 + \text{Log de } k \text{ a la temperatura más baja}$

$Y_1 = 3 + \text{Log de } k \text{ a la temperatura más alta}$

$X_2 = 1/\text{temperatura absoluta menor}$

$X_1 = 1/\text{temperatura absoluta mayor}$

Pendiente = Pendiente de la  $k$  de reacción.

$$\text{Log } k_{25^\circ\text{C}} = Y_2 - 3$$

$$k_{25^\circ\text{C}} = (2.303/k)(\text{Log } C_f/C_o)$$

Donde:

$k$  = Constante de Velocidad de Reacción a  $25^\circ\text{C}$

$C_i$  = Concentración inicial

$C_f$  = Concentración final

#### ENERGIA DE ACTIVACION ( $E_a$ ):

$$E_a = -m * 2.303R$$

Donde:

$m$  = Pendiente

$R$  = cte. de gases = 1.987 cal/mol

#### TIEMPO DE VIDA UTIL ( $t_{95\%}$ ):

$$t_{95\%} = \frac{2.303 * \text{Log } \frac{C_i}{C_f}}{k}$$

Donde:

$k$  = Constante de Velocidad de Reacción a  $25^\circ\text{C}$

$C_i$  = Concentración inicial

$C_f$  = Concentración final

#### ECUACION DE COEFICIENTE DE CORRELACION:

$$r = \frac{n * \sum XY - \sum X (\sum Y)}{(n (\sum X^2 - (\sum X)^2)) (n (\sum Y^2 - (\sum Y)^2))}$$

Donde:

$r$  = Coeficiente de correlación

$n$  = Número de muestra

*Irving*  
ANA LUCRETA LLERENA GUAN  
AUTORA

*Luis Fernando Giron*  
LIC. LUIS FERNANDO GIRON  
ASESOR

*Lilian Irving*  
LICDA. LILIAN IRVING.  
DIRECTORA DE ESCUELA  
QUIMICA FARMACEUTICA

*Jorge Perez*  
LIC. JORGE PEREZ  
DECANO  
FACULTAD DE CC.BB. Y FARMACIA

1  
64

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central