

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

EVALUACION DE LA CALIDAD DEL EMPAQUE
DE LAS SALES DE REHIDRATACION ORAL,
UTILIZADO POR EL LABORATORIO DE PRODUCCION



CLAUDIA GEORGINA ARRIOLA PEREZ

Para optar al Título de
QUIMICA FARMACEUTICA

Guatemala, septiembre de 1996

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

D6
06
T(1714)

**JUNTA DIRECTIVA DE LA FACULTAD DE
CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

DECANO

Lic. Jorge Rodolfo Pérez Folgar

SECRETARIA

Licda. Ana Fortuny de Armas

VOCAL I

Lic. Miguel Angel Herrera Gálvez

VOCAL II

Lic. Gerardo Leonel Arroyo Catalán

VOCAL III

Lic. Rodrigo Herrera San José

VOCAL IV

Br. Ana María Rodas Cardona

VOCAL V

Br. Hayro Oswaldo García García

ACTO QUE DEDICO

A DIOS

Porque reconoced que Jehova es Dios
el nos hizo y no nosotros a nosotros
mismos.

A MIS PADRES

Carlos Enrique Arriola Avendaño
Yolanda Esperanza Pérez de Samayoa

Por su amor, cariño y comprensión
con la que siempre me guiaron.

A MI ESPOSO

Edwin Steven Cardona Fernández

Por su amor, confianza y todo el
apoyo brindado durante estos años

A MI HIJO

Angel Steven Cardona Arriola

por ser bendición de Dios

A MIS HERMANOS

Zully Beatriz, Luis Fernando
Pablo Enrique y Karla

Por el cariño demostrado

A MIS ABUELITOS

Carlos Enrique Arriola V. (Q.P.D.)
Marta Avendaño de Arriola
Juan Pérez Rojas
Celia Guadalupe de Pérez

A MIS TIOS

Aura, Enrique, Alvaro, Brenda,
Edgar, Elba, Eddin, Sonia, Byron,
Ligia, Haydee y Roberto.

**A MIS COMPANEROS
Y AMIGOS**

Especialmente a Elisa, Thelma,
Menchy, Juan Manuel, Astrid,
Karla, Wendy, Eduardo, Héctor
y José, por la amistad y el apoyo
compartidos en estos años.

AGRADECIMIENTOS

*Deseo agradecer muy especialmente a mi asesor,
Lic. Estuardo Serrano Vives por haberme guiado durante la
elaboración de este trabajo.*

*Al Laboratorio de Producción de Medicamentos, LAPROMED
especialmente al área de Sales de Rehidratación Oral, al
Lic. Giron, Lic. Rafael Pratdesaba y a la Licda. Lesbia
Arriaza; quienes aportaron hornos y materiales para la
elaboración de la fase experimental.*

*A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la
Universidad de San Carlos de Guatemala.*

*Y a todas aquellas persona que de una u otra forma
colaboraron , especialmente a las familias Marroquín Cardona
y Pérez Visquerra por su apoyo y ayuda incondicional para la
elaboración del mismo.*

INDICE

	PAGINA
1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCION	2
3. ANTECEDENTES	3
4. JUSTIFICACION	6
5. OBJETIVOS	8
6. HIPOTESIS	9
7. MATERIALES Y METODOS	10
8. RESULTADOS	18
9. DISCUSION DE RESULTADOS	20
10. CONCLUSIONES	22
11. RECOMENDACIONES	23
12. REFERENCIAS	24
13. ANEXOS	26

1. RESUMEN

En el presente trabajo se evaluó la calidad del empaque de las sales de rehidratación oral, utilizado por el Laboratorio de Producción de Medicamentos LAPROMED.

El empaque se evaluó a través del análisis del producto, en total se analizaron noventa y seis sobres, los cuales fueron sometidos a diferentes temperaturas y humedad, y para ello se colocaron en hornos a: 37 C; 45 C; 37 C y 80% de Humedad Relativa (HR); durante un periodo tres meses. Fueron analizados a los 8, 15, 21, 30, 45, 60, 75 y 90 días; los análisis realizados fueron los siguientes: porcentaje de humedad, ph, glucosa, presencia de hidroximetilfurfural, variación de textura, prueba de sellado, color y olor.

Los resultados obtenidos evidencian que la glucosa no sufrió ninguna degradación al ser sometida a humedad y temperatura, por lo que su concentración se mantuvo constante; así como el porcentaje de humedad no sufrió alteraciones, no hubo cambio de color, olor ni variación de textura, con lo cual puede concluirse que el empaque multicapa utilizado por LAPROMED brinda protección al producto contra la humedad y lo mantiene estable.

2. INTRODUCCION

Las enfermedades diarreicas agudas son una de las principales causas de mortalidad en niños en los países en vías de desarrollo y en la mayoría de las veces la muerte es causada por deshidratación. La deshidratación puede ser combatida con la administración de sales de rehidratación oral (SRO); a esta forma de administrar líquidos orales se le llama Terapia de rehidratación oral (TRO) que contrarresta así la deshidratación. (1)

La glucosa, en las sales de rehidratación oral, tiene un papel muy importante, ya que ayuda a la absorción más rápida de sodio mediante un mecanismo de transporte activo; pero a la vez este componente es sumamente inestable a la temperatura, humedad, etc., ya que forma productos de degradación, por lo que requiere que el empaque utilizado para la misma sea de buena calidad, que garantice que los componentes no sufran ninguna alteración. (2)

El propósito de este trabajo es evaluar la calidad del empaque y sellado realizado por la máquina llenadora utilizada por LAPROMED para la fabricación de sales de rehidratación oral, utilizando los sobres multicapa y exponiéndolos a condiciones extremas de temperatura y humedad.

3. ANTECEDENTES

La terapia de rehidratación oral se remonta desde el año de 1940 y desde entonces se han realizado estudios para mejorar la absorción de agua y electrolitos que contrarrestan la deshidratación en casos de diarrea aguda. (3)

Desde 1971 la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó una solución única para la rehidratación oral, pero en 1984 se produjo otra fórmula de sales de rehidratación oral que contiene citrato trisódico en vez de carbonato de sodio hidrogenado (bicarbonato de sodio), con el propósito de mejorar la estabilidad de las sales de rehidratación oral en climas húmedos y cálidos. La Organización mundial de la salud (OMS) realizó estudios de estabilidad y evaluaciones clínicas, y se mostró que las sales de rehidratación oral-citrato, además de ser estable corrige la acidosis al mismo nivel que las sales de rehidratación oral-bicarbonato, y puede reducir también el número de deposiciones diarréicas graves. (4)

En 1983 OMS/UNICEF crearon un manual donde se incluye información sobre la fabricación de sales de rehidratación oral. Ha sido elaborado para ayudar a la autoridades nacionales a promover la fabricación local de un producto de calidad farmacéutica. (2)

En 1988 PATH (Program for Appropriate Technology in Health), realizó una investigación con respecto a las rotulaciones y al volumen de los sobres de sales de rehidratación oral, concluyendo que los empaques de litro pudieron ser hechos con bajos costos de producción, como es posible hacerlo con empaques más pequeños. (5)

En 1989 UNICEF elaboró una investigación sobre la Terapia de Rehidratación Oral, donde se explica el desarrollo y la importancia del tratamiento de rehidratación oral en casos de deshidratación causada por diarrea en niños menores de 5 años. (6)

EN 1991 Dávila Hernandez M. realizó un estudio de estabilidad acelerada en sales de rehidratación oral, empacadas en sobres de polietileno y fabricadas en LAPROMED, para determinar la estabilidad química de la glucosa; determinando que el empaque de polietileno no provee una protección eficaz al producto contra la humedad, por lo que se descartó y se decidió usar otra alternativa, el empaque multicapa y es el que actualmente se utiliza para la fabricación de las sales de rehidratación oral. (7)

En 1994 Serrano Vives E. aporta un artículo en donde resalta la problemática económica la cual ocasiona una salubridad deficiente en Guatemala. A la vez menciona que la OMS retoma la terapia de rehidratación oral para el

tratamiento del cólera, mediante la utilización de sales de rehidratación oral. (1)

Actualmente, de acuerdo a la revisión bibliográfica efectuada , no se encontro ningun estudio para evaluar la calidad de lempaque multicapa utilizado por el Laboratorio de Produccion de Medicamentos (LAPROMED).

4. JUSTIFICACION

Guatemala es uno de los países que sufre un alto índice de mortalidad infantil, por causa de la diarrea aguda; fue así como se dio origen a la creación de la sección de Sales de Rehidratación Oral (SRO), del Laboratorio de Producción de Medicamentos (LAPROMED) por parte de la Agencia Internacional de Desarrollo (AID), el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) y la Universidad de San Carlos de Guatemala, que tienen como finalidad colaborar con la disminución de la mortalidad infantil en Guatemala.

Las sales de rehidratación oral deben cumplir con las características de calidad que la Organización Mundial de la Salud (OMS) indica; por lo que se hace necesario realizar pruebas de control, para evaluar la calidad del empaque utilizado. Ya que el empaque es el responsable o el que garantiza que las características del producto se mantengan inalterables durante la vida útil del mismo, dado que existen antecedentes (7), en los que se evidenció que el primer material de empaque utilizado y donado a la planta de Sales de Rehidratación Oral de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, no llenó las expectativas esperadas, al cual se le realizó un estudio de estabilidad parecido al presente. En donde se evidenció los múltiples problemas que este material poseía por lo que se descartó y se decidió utilizar otra

alternativa, el empaque multicapa, para el cual se propone el presente trabajo.

Debido a que la Universidad de San Carlos de Guatemala, específicamente la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, es la responsable del proyecto de Sales de Rehidratación Oral, es prioritario contar con estudios de este tipo para tener información que garantice el éxito de la misma.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Contribuir con el Laboratorio de Producción de Medicamentos (LAPROMED), mediante la realización de pruebas de control al empaque multicapa, lo cual garantiza que el producto se mantiene inalterable durante su vida útil.

5.2 Objetivos Específicos

5.2.1 Evaluar el nivel de protección que provee el nuevo empaque, a las sales de rehidratación oral fabricadas en LAPROMED.

5.2.2 Determinar la estabilidad de la glucosa en las sales de rehidratación oral fabricadas en LAPROMED.

6. HIPOTESIS

El empaque multicapa utilizado por el Laboratorio de Producción de Medicamentos (LAPROMED), mantiene inalterable el producto, protegiéndolo de la humedad y temperatura durante su período de vida útil.

7. MATERIALES Y METODOS

7.1 Universo de Trabajo

El universo de trabajo estuvo constituido por el empaque multicapa utilizado por el Laboratorio de Producción de Medicamentos (LAPROMED) para la fabricación de sales de rehidratación oral, Los sobres fueron proporcionados por LAPROMED. Los análisis químicos fueron realizados en las instalaciones del laboratorio de Control de Calidad de LAPROMED. Cada lote producido tiene un total de 9500 sobres.

7.2 Medios

7.2.1 Recursos Humanos:

Autor: Claudia Georgina Arriola Pérez

Asesor: Lic. Francisco Estuardo Serrano
Vives

7.2.2 Recursos Materiales:

Instalaciones:

Fueron utilizadas las instalaciones de LAPROMED.

Materiales y Equipo:

- Cristalería
- Balanza analítica
- Horno
- Potenciómetro

- *Polarímetro*
- *Balanza de Humedad*
- *Espectrofotómetro UV- Visible*
- *Equipo para hacer vacío*
- *Cámaras de humedad*

Reactivos:

- *Hidróxido de amonio TS*
- *Soluciones buffer de pH 4.0 y 10.0*
- *Solución para almacenaje del electrodo de pH.*
- *Azul de metileno*

7.3 Procedimiento:

7.3.1 Metodología:

Recolección de las muestras de sales de rehidratación oral fabricadas por LAPROMED.

7.3.2 Pruebas de control:

Una vez recolectadas las muestras fueron sometidas a pruebas para el control y evaluación por tres meses. Las condiciones fueron las siguientes:

- *temperatura ambiente*
- *temperatura a 37 grados centígrados*
- *temperatura a 45 grados centígrados*
- *temperatura de 37 grados y 80% de humedad relativa.*

7.3.3 *Tiempos de muestreo:*

Las pruebas de control tuvieron una duración de tres meses, y las muestras fueron retiradas de los hornos y cámaras de humedad, de la siguiente forma:

Primer mes: una muestra cada semana, es decir tres sobres de SRO por cada una de las pruebas, lo que hará un total de 12 sobres a la semana o 48 sobres al mes.

Segundo mes: una muestra cada quince días, es decir 12 sobres de SRO quincenales o 24 sobres al mes.

Tercer mes: una muestra cada quince días.

7.3.4 *Análisis:*

Cada una de las muestras se sometió al siguiente análisis:

- 1. Características físicas: color, olor, apariencia física y textura*
- 2. Claridad de la solución*
- 3. pH de la solución*

4. Presencia de hidroximetilfurfural.
5. Porcentaje de humedad.
6. Valoración de glucosa.
7. Pruebas de sellado.

pH: en un balón aforado de 100 ml. colocar 2.79g de sales de rehidratación oral. Agregar 50 ml. de agua y agitar hasta disolver, llevar a volumen con agua. Realizar la calibración del aparato con dos buffers, luego se procede a determinar el pH de la solución.

Hidroximetilfurfural: en un balón de 250 ml. colocar 2.79g de sales de rehidratación oral. Agregar 50 ml de agua y agitar hasta disolver, llevarse a volumen con agua y mezclar. Transferir 5 ml de la solución anterior a un balón de 25 ml y llevar a volumen con agua. Determinar la absorbancia de la solución en celdas de 1 cm, en el espectrofotómetro, usando como blanco agua y leer a una longitud de onda de 284 nm.

Porcentaje de humedad (balanza de humedad): primero se realiza la calibración, y luego de colocar la muestra se procede a determinar la humedad de la sal.

Glucosa (método polarimétrico): en un balón aforado de 100 ml colocar 6.975 g de sales de rehidratación oral,

adicionar 50 ml de agua y mezclar, adicionar 0.2 ml de amoniaco y agitar, llevar a volumen con agua y mezclar. Dejar la solución en reposo y luego determinar la rotación angular en un tubo de 200 nm a una temperatura de 25 grados. Efectuar una determinación en blanco y hacer las correcciones necesarias.

Prueba de sellado no destructiva: se efectúa a través de un sistema de vacío, el cual contiene una cámara donde se introducen los sobres, tiene una llave que conecta a un cilindro que provoca el vacío, el procedimiento es el siguiente: se abre la llave para que provoque vacío dentro de la cámara, a los 20 mm se cierra la llave y se apaga el sistema, luego se toman dos minutos con el cronómetro y los sobres deben permanecer inflados, lo que indica un buen sellado.

7.4 Diseño de la Investigación

7.4.1 Diseño de muestreo:

Se trabajó con sobres de sales de rehidratación oral manufacturados en el Laboratorio de Producción de Medicamentos LAPROMED de la Facultad de Ciencias Química y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

El método de muestreo para Control de Calidad que se utilizó es el mismo que se utiliza en la sección de Sales de Rehidratación Oral de LAPROMED. Este método consiste en la obtención de 40 sobres de SRO de cada lote producido. De estos 40 sobres, 30 son muestras de retención y 10 son utilizados para ser analizados, todos éstos se obtienen de las cajas ya empacadas.

Cada lote producido de SRO tiene un total de 9,500 sobres, los cuales se empacan en cajas de 500 sobres, para hacer un total de 19 cajas empacadas; si se divide el número de sobres para muestreo dentro del número de cajas existentes, se obtiene así la cantidad de sobres que se deben tomar de cada caja.

$$40/19 = 2.10 \text{ sobres por caja.}$$

19 cajas x 2 sobres = 38 sobres lo que indica que se deben utilizar de 2 cajas 3 sobres y de 17 cajas 2 sobres para dar un total de 40 sobres tomados al azar.

Cálculo para el tamaño de la muestra:

Para determinar el tamaño de la muestra se hizo el cálculo para una variable binomial; además se tomó en cuenta los resultados obtenidos en un estudio previo de

estabilidad acelerada a sobres de SRO empacadas en polietileno. En dicho estudio se obtuvo un 6% de muestras defectuosas (p) y un 94% de muestras no defectuosas (q).

Producción de sobres por lote $N = 9500$

$$z = 1.96 \text{ (Nivel de confianza de 95\%)}$$

$d = 10\%$ (límite de error, que es la máxima distancia permitida respecto al promedio)

$$Nc = z$$

$$f^2 = (p)(q)$$

$$n = \frac{N f^2}{(N - 1) d^2 + f^2}$$

$$n = \frac{(9500)(0.06)(0.94)}{(9500 - 1)(0.1)^2 + (0.06)(0.94)}$$
$$(1.96)^2$$

$$n = 22$$

Número mínimo de muestras = 22 de un lote de 9500 sobres.

Si son 22 sobres por cuatro condiciones, ésto da un total de 88 sobres.

7.4.2 *Análisis de datos:*

El análisis de los resultados obtenidos se hizo a través de hipótesis binomial para cada tratamiento. De los 22 sobres deberán cumplir las especificaciones al menos 19 para aprobar el estudio.

8. RESULTADOS

Se realizó el estudio de estabilidad, mediante el análisis de noventa y seis sobres de sales de rehidratación oral, sometidos a cuatro condiciones de temperatura: ambiente; 37 C; 45 C; 37 C con 80% de humedad relativa; durante un período de tres meses, analizándose 24 sobres para cada condición, tres mediciones a los 8, 15, 21, 30, 45, 60, 75 y 90 días.

Al concluir el periodo de evaluación y control de los sobres de SRO, durante el cual, fueron sometidos a diferentes temperaturas, se observó que algunos sufrieron cambios físicos en cuanto a la textura de la sal (ver tabla No. 2); mientras que el color y el olor no sufrieron ninguna modificación.

Al reconstituir las sales de rehidratación oral, las soluciones obtenidas fueron limpias, claras e incoloras, lo cual es indicativo del buen estado de éstas.

La concentración de glucosa contenida en los sobres evaluados no presento variación alguna ante las condiciones expuestas (ver tabla No.3).

Los valores de pH de las soluciones, fueron constantes durante todo el periodo de estudio (ver tablas No. 4). En la tabla No. 5 puede observarse que no hubo presencia de Hidroximetilfurfural (compuesto de degradación de la glucosa) en las soluciones evaluadas.

Por último en la tabla No. 6 se muestra que el porcentaje

de humedad de los sobres de sales de rehidratación oral se encontró siempre dentro del límite establecido (2% como máximo).

9. DISCUSION DE RESULTADOS

Al concluir los análisis realizados a los sobres de sales de rehidratación oral, (ver gráficas y tablas de la No. 1 a la No. 6) se evidenció que el contenido de dichos sobres, se encuentran dentro de los límites establecidos por las normas empleadas en el medio nacional, por lo cual se puede afirmar que el empaque de dichas sales es resistente a la temperatura y protege así el producto de forma óptima y efectiva.

El contenido de los sobres de sales de rehidratación oral conservaron su consistencia de polvo fino a temperatura ambiente y a 37 C durante los tres meses; mientras que: a la temperatura de 45 C a partir del día quince y a 37 C con 80 % HR a partir del día treinta se presenta la formación de polvo grueso, sin embargo estas temperaturas no afectaron la apariencia del contenido de los sobres ($p < 0.0001$).

En cuanto a la glucosa, se determinó que no sufrió cambio alguno en cuanto a su concentración, ni degradación (ver tabla No. 3), a pesar de haber sido sometida a diferentes grados de temperatura y porcentaje de humedad relativa ($p < 0.0001$).

Así también no se presentó la formación de hidroximetilfurfural, lo que confirma que dichas variables de temperatura y humedad no inducen a la degradación de la glucosa ($p < 0.0001$), los resultados aunque variados no

sobrepasaron el límite establecido por la USP (ver tabla No. 5).

Como se observa en la tabla No.4 el pH no mostró alguna alteración , ya que los valores obtenidos se encontraron dentro de los límites establecidos de aceptación ($p < 0.0001$).

El porcentaje de humedad obtenido de las sales de rehidratación oral de los sobres, fue menor del 2% en todas las muestras analizadas durante los tres meses y a las diferentes temperaturas y humedad, lo que indica que el empaque multicapa empleado es impermeable a la humedad ($p < 0.0001$).

10. - CONCLUSIONES

10.1.- El empaque multicapa utilizado por el Laboratorio de Producción de Medicamentos, LAPROMED, cumple con los ensayos establecidos, por lo que se confirma que brinda la protección al producto contra la humedad y lo mantiene estable.

10.2.- Las sales de rehidratación oral, "Suero Vida", están provistas de empaques de una calidad que garantizan su conservación adecuada hasta su consumo, por parte del paciente.

10.3.- La fórmula de Sales de Rehidratación Oral es químicamente estable en las condiciones a la que fue expuesta, ya que ni la temperatura ni la humedad afectaron la concentración de glucosa.

10.4.- La presente investigación es una contribución para LAPROMED, en cuanto a la optimización de las sales de rehidratación oral, debido a que estas representan la producción más importante de dicho laboratorio.

11. RECOMENDACIONES

- 11.1.- Realizar estudios de estabilidad a largo plazo a las sales de rehidratación oral, para establecer la vida útil de las mismas, así como la fecha de vencimiento más exacta.
- 11.2.- Incluir la prueba de degradación de glucosa, dentro de los controles de calidad que se realiza a cada lote, debido a la importancia que este ingrediente tiene dentro de la formulación, ya que se cuenta con el equipo y condiciones suficientes para hacerlo.
- 11.3.- Que se instaure el método y procedimiento del presente informe en el establecimiento de pruebas de control de calidad usuales, para las sales de rehidratación oral: "Suero Vida".

12. REFERENCIAS :

1. Serrano Vives E. *Las Sales de Rehidratación Oral. Guatemala: I Congreso Nacional del Colegio de Farmacéuticos y Químicos de Guatemala, 1994. (p 30-31).*
2. OMS/UNICEF. *Sales de Rehidratación Oral, Planificación, Establecimiento y Operación de las Instalaciones de Producción. Ginebra: Organización Mundial de la Salud/UNICEF, 1983. 168p. (2-5, 29-39, 106-109).*
3. Velazquez JL, Motta HF. *Conceptos Actuales sobre la Fórmula para Hidratación Oral en niños con diarrea aguda. Mexico: Hospital Infantil de México Federico Gómez, 1985. 86p. (3-4).*
4. *Report of a Who Expert Committee. The Use Essential Drugs. Ginebra : Who Technical Report Series, 1984. 120p. (2-5).*
5. *Program for Appropriate Technology in Health (PATH), ORS Packet Design. Manual on Volume and Labelling Considerations for Program Managy . Washington. USA, 1988. (p-7).*
6. UNICEF. *ORT a Progress Report . The State of the Worlds Children. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1989. (p 8-9)*

7. *Dávila Hernandez M. Determinación de la Estabilidad Química de la Glucosa por medio de pruebas de Estabilidad Acelerada, en Sales de Rehidratación Oral, empacadas en sobres de polietileno y fabricadas por el Laboratorio de Producción de Medicamentos, de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Guatemala: Uninersidad de San Carlos de Guatemala, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1991. 52p. (12-13).*
8. *Litter M. Farmacología Experimental y Clínica. 7a. ed. Argentina: El Ateneo, 1988. 1,872 p. (p. 889).*
9. *OMS/Organización Panamericana de la Salud. Estabilidad de Medicamentos. Colombia : Organización Mundial de la Salud, OPS, Facultad de Ciencias Universidad Nacional de Colombia, 1992. 151p. (p. 3-4, 25-26).*
10. *Avances en Supervivencia Infantil ASI. Principios de la Absorción de Agua y Electrolitos de sales de Rehidratación Oral. Guatemala: INCAP,. 1986. 20p (p.2-4).*

13. **ANEXOS**

ANEXO 1

TABLAS

ANEXO 2

GRAFICAS

ANEXO 3

DIARREA AGUDA

ANEXO 4

ESTABILIDAD

ANEXO 5

ENVASE Y EMPAQUE

ANEXO 6

ANALISIS ESTADISTICO

ANEXO 1

TABLAS

Tabla No. 1

Especificaciones de las SRO :

<i>Color</i>	<i>Blanco</i>
<i>Olor</i>	<i>Inodoro</i>
<i>Apariencia física</i>	<i>Polvo granular</i>
<i>Textura</i>	<i>Sin grumos</i>
<i>pH</i>	<i>7.0 - 8.8</i>
<i>Presencia de Hidroximetilfurfural</i>	<i>Ninguna</i>
<i>Porcentaje de Humedad</i>	<i>No más del 2%</i>
<i>Glucosa</i>	<i>103.2 - 118.8 mmol/l</i>

Tabla No. 2

Variación de Textura

Lapso/tiempo	T.A.	37 C	45 C	37 C / 80% HR
8 Días	1	1	1	1
8 Días	1	1	1	1
8 Días	1	1	1	1
15 Días	1	1	2	1
15 Días	1	1	2	1
15 Días	1	1	2	1
21 Días	1	1	2	1
21 Días	1	1	2	1
21 Días	1	1	2	1
30 Días	1	1	2	2
30 Días	1	1	2	2
30 Días	1	1	2	2
45 Días	1	1	2	2
45 Días	1	1	2	2
45 Días	1	1	2	2
60 Días	1	1	2	2
60 Días	1	1	2	2
60 Días	1	1	2	2
75 Días	1	1	2	2
75 Días	1	1	2	2
75 Días	1	1	2	2
90 Días	1	1	2	2
90 Días	1	1	2	2
90 Días	1	1	2	2

SIMBOLOGIA:

T.A.= Temperatura Ambiente

HR= Humedad Relativa

1 = Polvo Fino

2 = Polvo Grueso

3 = Masa Compacta Humeda

Tabla No. 3
Porcentaje de Glucosa

Lapso/tiempo	T.A.	37C	45C	37C/80%HR
8 Días	107	113	111	106.8
8 Días	111	113	106.8	113
8 Días	109	111	106.8	106.8
15 Días	109	106.8	106.8	113
15 Días	111	108.9	108.9	106.8
15 Días	113	113	106.8	108.9
21 Días	107	113	111	108.9
21 Días	107	111	111	106.8
21 Días	109	106.8	113	113
30 Días	111	106.8	113	106.8
30 Días	109	108.9	113	108.9
30 Días	109	113	106.8	106.8
45 Días	113	113	108.9	113
45 Días	111	106.8	106.8	113
45 Días	113	108.9	113	111
60 Días	109	113	106.8	113
60 Días	111	113	106.8	111
60 Días	109	113	111	106.8
75 Días	113	106.8	111	108.9
75 Días	111	106.8	113	106.8
75 Días	111	111	106.8	113
90 Días	109	113	108.9	108.9
90 Días	111	111	113	108.9
90 Días	113	108.9	108.9	106.8

Límites : 103.2 - 118.8 mmol/l

SIMBOLOGIA:

T.A= Temperatura Ambiente

HR= Humedad Relativa

Tabla No. 4

PH

Lapso/tiempo	T.A.	37 C	43 C	37 C / 80% HR
8 Días	7.6	7.6	7.4	8
8 Días	7.5	8	7.7	7.5
8 Días	7.7	7	7.8	7.6
15 Días	7.9	8.1	7.6	7.5
15 Días	7.9	8	7.7	7.4
15 Días	7.4	7.9	7.6	7.6
21 Días	7.7	7.9	8	8
21 Días	7.5	8	7.7	8.1
21 Días	7.5	8	7.6	7.9
30 Días	7.7	8.1	8	7.7
30 Días	7.4	8	8.1	8.1
30 Días	8	7.7	8	7.7
45 Días	7.4	7.7	7.6	7.4
45 Días	7.7	8.1	8	7.9
45 Días	8.1	8	7.9	7.7
60 Días	7.7	7.6	8	7.9
60 Días	8	8	7.6	7.5
60 Días	7.4	7.7	8	8.1
75 Días	7.9	7.9	8	8.1
75 Días	8.1	7.6	7.7	8
75 Días	7.5	7.9	7.5	7.9
90 Días	7.4	7.7	7.6	7.8
90 Días	7.5	7.4	7.8	8
90 Días	7.8	7.9	8.1	7.5

Límites : 7.0 - 8.8

SIMBOLOGIA:

T.A = Temperatura Ambiente

HR = Humedad Relativa

Tabla No. 5
Presencia de Hidroximetilfurfural

Lapso/tiempo	T.A.	37 C	45 C	37 C / 80% HR
8 Días	0.01	0.005	0.005	0.005
8 Días	0.005	0.005	0.005	0.01
8 Días	0.008	0.005	0.005	0.01
15 Días	0.004	0.004	0.01	0.005
15 Días	0.003	0.005	0.021	0.004
15 Días	0.008	0.004	0.006	0.011
21 Días	0.004	0.005	0.013	0.001
21 Días	0.001	0.004	0.005	0.003
21 Días	0.002	0.004	0.001	0.005
30 Días	0.09	0.07	0.09	0.011
30 Días	0.06	0.011	0.013	0.011
30 Días	0.011	0.011	0.012	0.09
45 Días	0.011	0.011	0.014	0.015
45 Días	0.014	0.014	0.011	0.017
45 Días	0.008	0.008	0.015	0.015
60 Días	0.008	0.008	0.003	0.008
60 Días	0.004	0.004	0.006	0.004
60 Días	0.011	0.011	0.004	0.009
75 Días	0.01	0.01	0.006	0.004
75 Días	0.005	0.005	0.005	0.003
75 Días	0.0011	0.0011	0.008	0.014
90 Días	0.07	0.07	0.06	0.011
90 Días	0.005	0.005	0.012	0.011
90 Días	0.005	0.005	0.013	0.003

Los resultados obtenidos deberán ser comparados con el dato que aparece en la USP XXII, el cual indica que los valores no deben ser más de 0.25 en absorbancia.

SIMBOLOGIA:

T.A.= Temperatura Ambiente

HR = Humedad Relativa

Tabla No. 6

Porcentaje de Humedad

Lapso/Tiempo	T.A.	37 C	45 C	37 C / 80% HR
8 Días	1	0.5	0.7	0.4
8 Días	0.5	0.4	0.6	0.3
8 Días	0.7	0.7	0.4	0.6
15 Días	0.5	0.4	0.4	0.5
15 Días	0.7	0.8	0.5	0.4
15 Días	0.4	0.6	0.7	0.6
21 Días	0.7	0.3	0.6	0.7
21 Días	1	0.5	0.5	0.4
21 Días	0.9	0.7	0.5	0.5
30 Días	0.8	0.5	0.3	0.6
30 Días	1.1	0.4	0.6	0.6
30 Días	1	0.3	0.6	0.5
45 Días	0.4	0.6	0.3	0.2
45 Días	0.4	0.6	0.4	0.2
45 Días	0.3	0.5	0.4	0.2
60 Días	1	0.6	0.9	0.9
60 Días	0.8	0.7	0.8	0.7
60 Días	0.6	0.3	0.6	0.5
75 Días	1.1	0.6	0.3	0.7
75 Días	0.7	0.8	0.7	0.7
75 Días	0.2	0.5	0.4	0.6
90 Días	0.8	0.5	0.3	0.6
90 Días	1.1	0.4	0.4	0.5
90 Días	1	0.3	0.4	0.6

Límites : no mas del 2%

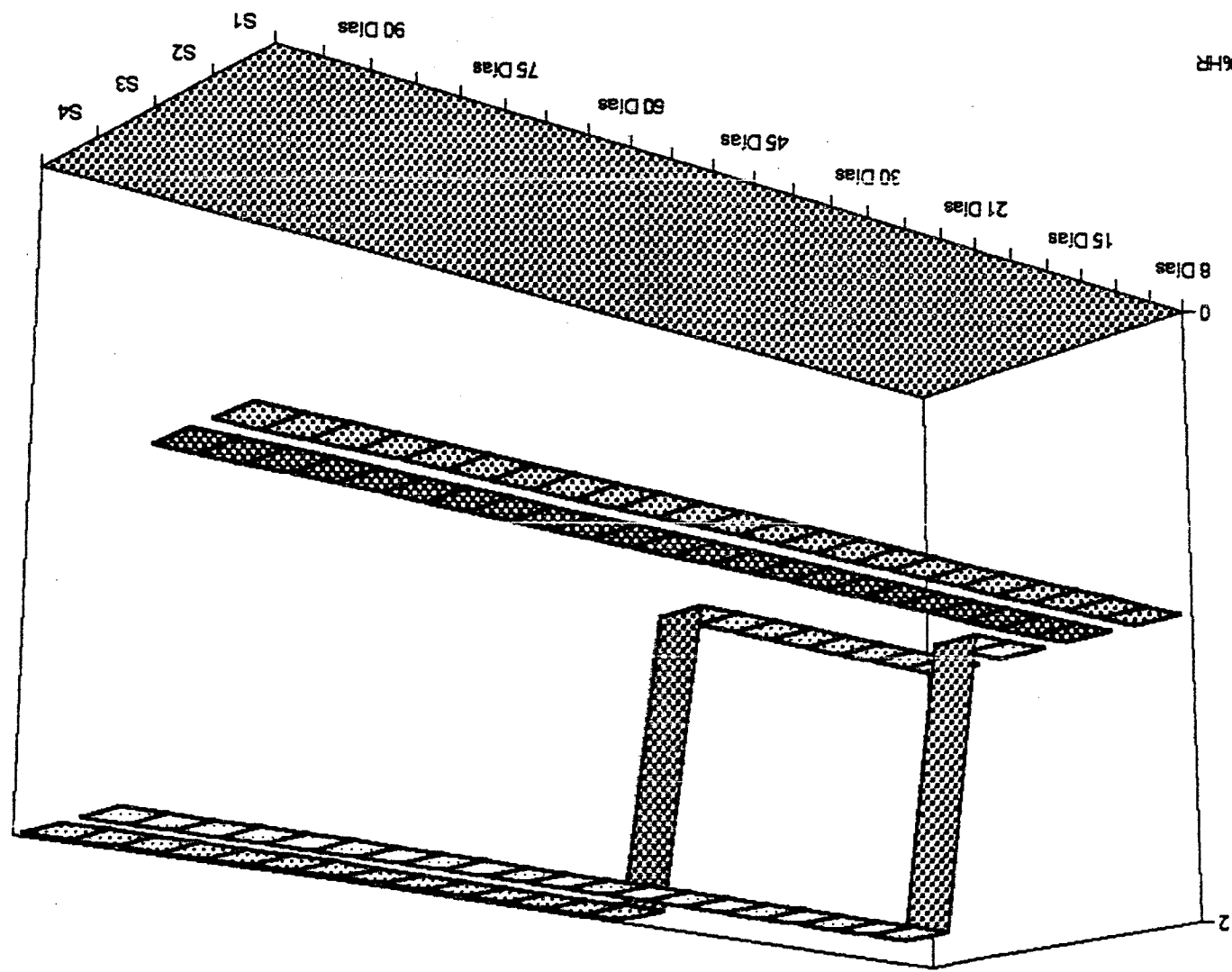
SIMBOLOGIA:

T.A.= Temperatura Ambiente

HR= Humedad Relativa

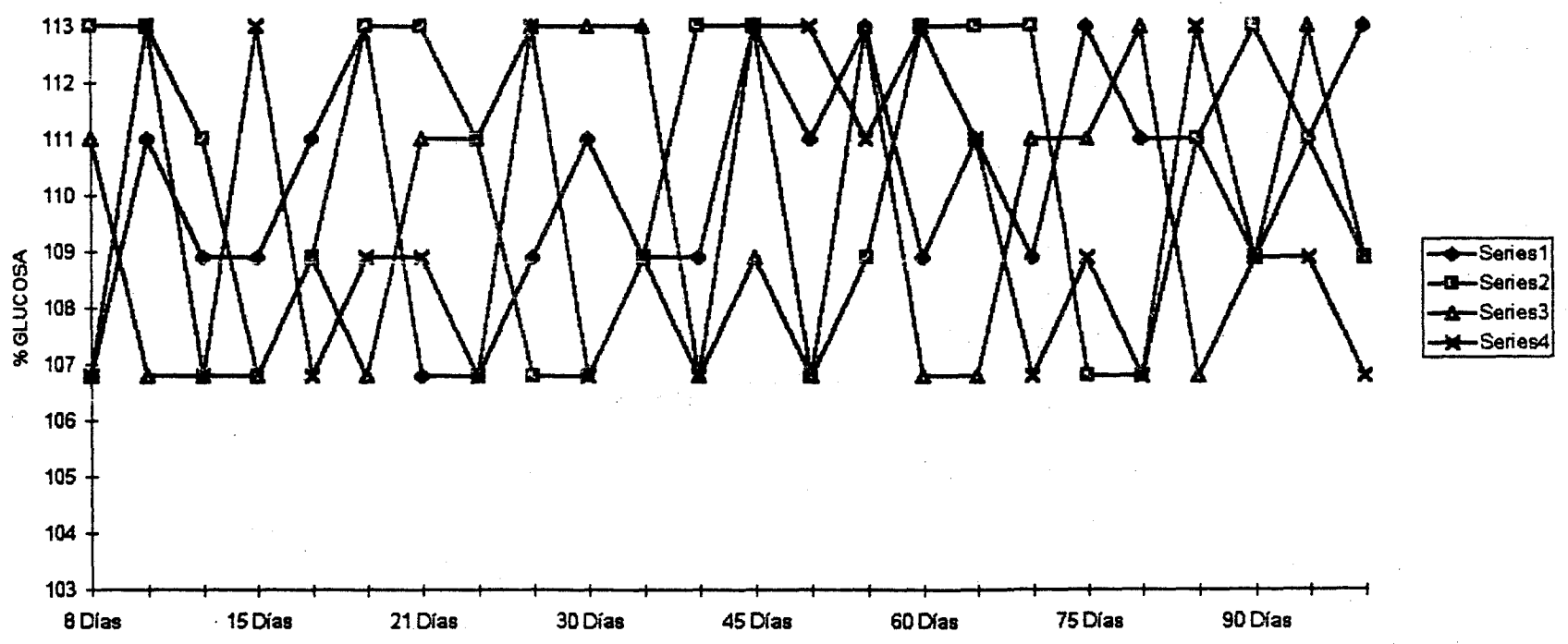
COMPARACION DE VARIACION DE TEXTURA
 TA-37°C-45°C-37°C 80%HR

- Senes1
- Senes2
- Senes3
- Senes4

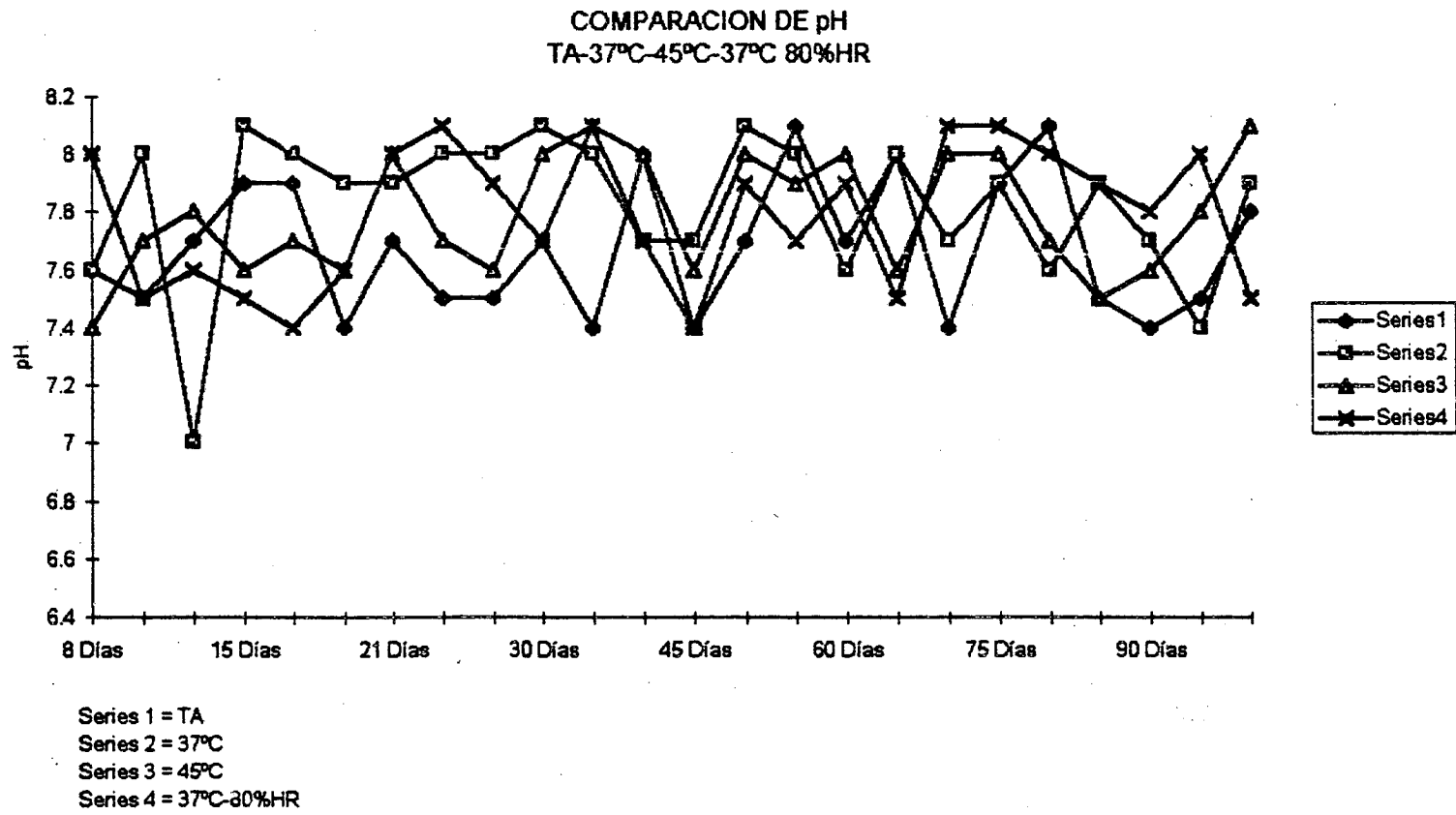


Senes 1 = TA
 Senes 2 = 37°C
 Senes 3 = 45°C
 Senes 4 = 37°C-80%HR

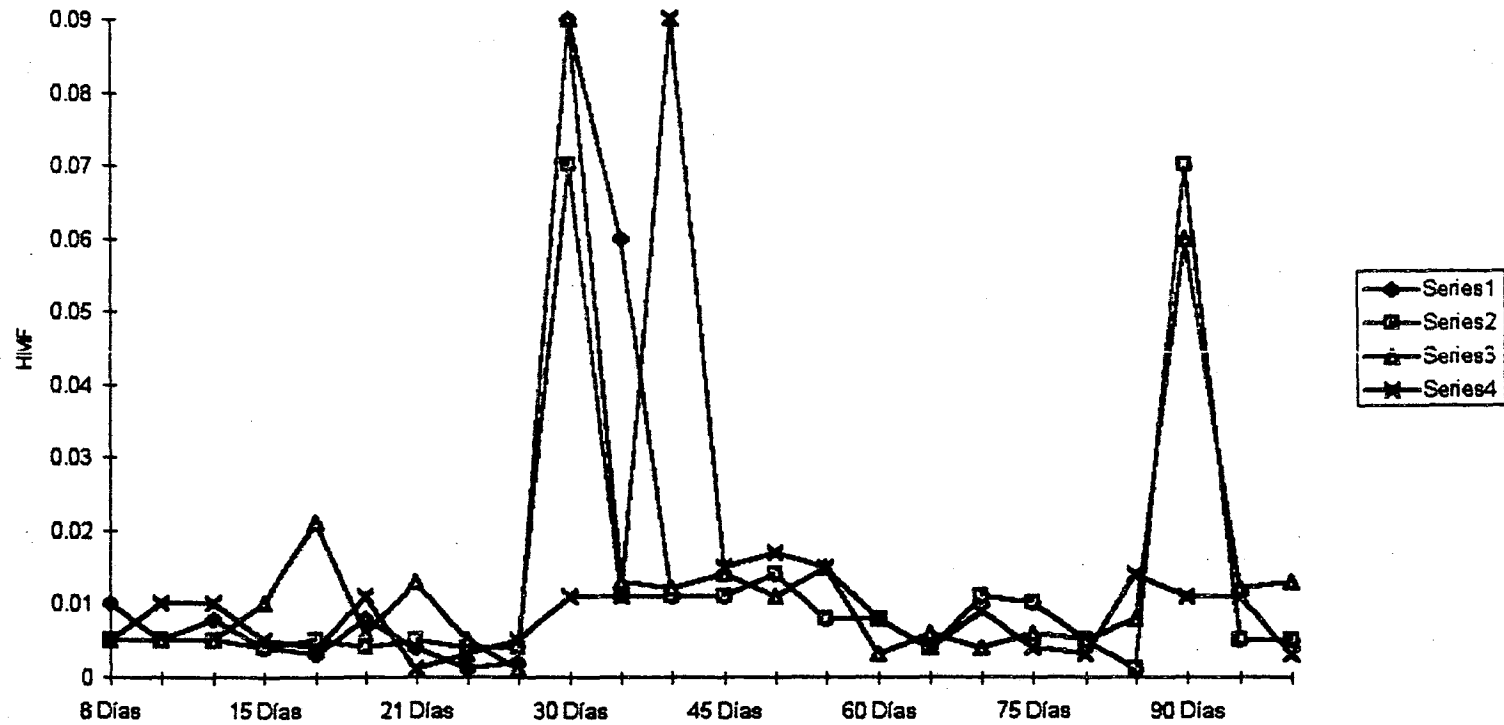
COMPARACION DE % DE GLUCOSA
TA-37 °C-45°C-37°C 80%HR



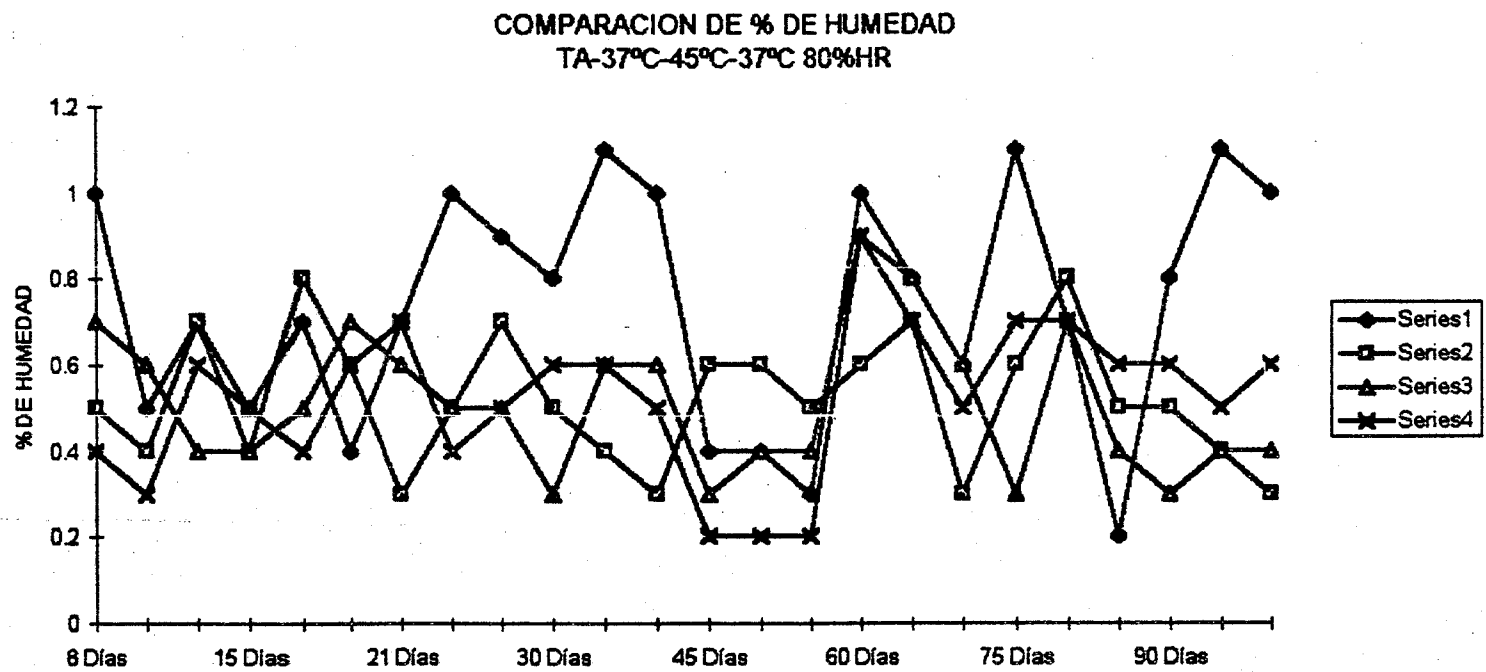
Series 1 = TA
Series 2 = 37°C
Series 3 = 45°C
Series 4 = 37°C-80%HR



COMPARACION DE HIDROXIMETILFURFURAL
TA-37°C-45°C-37°C 80%HR



Series 1 = TA
Series 2 = 37°C
Series 3 = 45°C
Series 4 = 37°C-80%HR



Series 1 = TA
Series 2 = 37°C
Series 3 = 45°C
Series 4 = 37°C-80%HR

ANEXO No. 2

DIARREA AGUDA

La diarrea consiste en deposiciones frecuentes -más de tres evacuaciones por día- de heces demasiado líquidas (anormal contenido de agua). Se debe a un aumento de la velocidad del tránsito intestinal, lo que impide una adecuada absorción de agua; y puede además existir exudación de líquido. (8)

La diarrea es lo contrario del estreñimiento, y depende de la gran aceleración del tránsito de materias fecales en el intestino grueso.

La mayor parte de las diarreas, sobre todo las agudas se debe a gérmenes microbianos. El tracto digestivo contiene una enorme cantidad de bacterias, desde la boca hasta el ano; abundan en la cavidad bucal, pero existen muy pocas en el estómago y porción proximal del intestino delgado debido a la acción antiséptica de la fuerte acidez gástrica. Comienzan a abundar en la parte distal del ileon y existen en cantidades enormes en el intestino grueso.

Los principales microorganismos del intestino son la *Escherichia coli*, *Aerobacter aerogenes*, *Clostridium perfringens*, *Streptococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis* y el *Lactobacillus bifidus*. Ellos atacan a las proteínas e hidratos de carbono y los transforman dando lugar a los procesos de putrefacción y fermentación respectivamente.

Los carbohidratos no absorbidos en el intestino sufren el proceso de fermentación por los gérmenes aerobios, mucho menos comunes que el *Lactobacillus bifidus*, que da origen al ácido láctico, ácido butírico, bióxido de carbono. (8)

CAUSAS DE LA DIARREA

Son muy variadas, las diarreas pueden ser funcionales u orgánicas. Son diarreas funcionales:

- a) síndrome de malabsorción el más común, la enfermedad celiaca, sprue no tropical, debido generalmente al gluten (proteína) del trigo, avena y cebada, que provoca un defecto de la absorción del agua y de los alimentos.
- b) la pancreática -insuficiencia exocrina-.
- c) la de origen alérgico.
- d) la de colon irritable, en que pueden alternarse períodos de constipación y diarrea.

Son diarreas orgánicas:

- a) la enterocolitis aguda infecciosa, incluida la viral - por virus - y la alimentaria - producida por contaminación con la *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli* , *Staphylococcus aureus*-, con hipersecreción intestinal acuosa de electrolitos y exudación inflamatoria provocada por las toxinas bacterianas.

- b) la enterocolitis aguda tóxica- compuestos de mercurio, arsénico-.
- c) la enterocolitis crónica infecciosa incluida la tuberculosis y las disenterías.
- d) la colitis ulcerosa crónica, de etiología desconocida, muy grave, que se caracteriza por recaídas y remisiones.

SINTOMAS

El número de deposiciones puede variar desde 4 en las 24 horas hasta una cada 5 minutos, la consistencia de las heces puede ser pastosa, pero generalmente es líquida y aun acuosa, pudiendose acompañarse de cólicos.

En los casos agudos y graves, puede producirse intensa pérdida de agua y electrólitos que lleva a una serie de transtornos por deshidratación, hasta llegar al shock, estos trastornos son especialmente peligrosos en los niños. (8)

PRINCIPIOS DE LA ABSORCION DE AGUA Y ELECTROLITOS

Es un hecho reconocido que a través del empleo de Sales de Rehidratación Oral se puede evitar la deshidratación por diarrea y la muerte de muchos niños; el éxito de este tratamiento radica en que no solo es sencillo, barato y eficaz, si no que además puede ser administrado a nivel del

hogar.

Pero, si bien es cierto que se reconoce la efectividad del uso de la Terapia de Rehidratación Oral (TRO), muchas veces se desconoce el mecanismo a través del cual actúan las sales de rehidratación oral para evitar la deshidratación.

Durante el episodio diarreico el cuerpo humano pierde, a través de las heces y el vómito, varios elementos, entre los cuales tienen particular importancia: el agua, sodio, potasio, bicarbonato; lo que produce en el organismo un desequilibrio conocido como deshidratación.

Como lo que ha ocurrido es una pérdida de estos elementos, el tratamiento es la reposición de los mismos, para lo cual se utilizan las sales de rehidratación oral, que están compuestas por estos cuatro elementos.

Si analizamos la composición de las sales de rehidratación oral podremos observar que contienen sodio, potasio, bicarbonato, que son los electrolitos que se pierden en el episodio diarreico entonces cabe preguntar, por qué además se les ha agregado glucosa?

la glucosa es el elemento clave del éxito de las sales de rehidratación oral, pues actúa como un facilitador de la absorción de sodio, a través del siguiente mecanismo:

- 1) Al ingerir las sales de rehidratación oral, llegan al intestino, tres elementos : agua, sodio, glucosa.
- 2) La glucosa es absorbida fácilmente por las células intestinales, y al ser absorbida arrastra consigo el

sodio.

- 3) Al aumentar la cantidad de sodio en el interior de las células, éstas succionan agua.
- 4) Al complementarse el proceso de absorción, el organismo ha repuesto el sodio y el agua que ha estado perdiendo a través de la diarrea y o el vómito.

El mecanismo de absorción de potasio y bicarbonato es independiente al de sodio y glucosa. (10)

TERAPIA DE REHIDRACION ORAL

La Terapia de Rehidratación Oral (TRO) consiste en la administración de agua, glucosa y sales minerales que pierde el cuerpo durante la diarrea; esta terapia contrarresta la deshidratación que es la causa directa de muerte en casos de diarrea.

Cuando se presenta la diarrea el cuerpo pierde líquidos y electrolitos tales como sodio, potasio, cloruros y bicarbonatos, además de deteriorar la capacidad de absorción del intestino. Las enfermedades diarréicas impiden el transporte de sodio por sí solo a través de la pared intestinal, no sucediendo así para la glucosa, la cual transporta consigo sodio y agua durante su absorción.

En la Terapia de Rehidratación Oral (TRO) se administran sueros reconstituidos, recomendados por la OMS, las formulaciones son las siguientes:

Fórmula para disolver en un litro de agua.

Componentes	Fórmulas	
	SRO-cit.	SRO-bicar
Cloruro de sodio	3.5g	3.5g
Cloruro de potasio	1.5g	1.5g
Bicarbonato de sodio		2.5g
Citrato de sodio	2.9g	
Glucosa anhidra	<u>20.0g</u>	0.0

FUNCION DE CADA UNO DE LOS COMPONENTES

SODIO: cuando se pierde sodio en las heces acuosas, la deshidratación se corrige temporalmente con agua simple, pero como consecuencia hay una disminución de la concentración de sodio en el plasma; los riñones se ven alterados en su funcionamiento y de no aplicarse un tratamiento adecuado se puede llegar a una insuficiencia circulatoria periférica; para evitar esto, se administra la solución rehidratante.

POTASIO: el contenido de potasio en el suero oral es recomendado por la OMS, ya que durante la diarrea aguda existe una tendencia a disminuir la concentración de potasio en el plasma. Una deficiencia de potasio puede dar lugar a trastornos del sistema nervioso, musculatura, riñones y corazón; los trastornos más graves se presentan a nivel del miocardio y otros músculos que sufren gran debilidad, por lo que es muy importante no modificar la concentración de

potasio en las formulaciones recomendadas por la OMS.

BICARBONATO DE SODIO O CITRATO DE SODIO: su función es favorecer la absorción de sodio, cloruros y agua, corrigiendo a su vez la acidosis metabólica.

GLUCOSA: la glucosa se absorbe rápidamente a través de la mucosa intestinal con respecto a otros monosacáridos; por cada molécula se absorbe un ión de sodio mediante un mecanismo de transporte activo. (1)

ANEXO 3

ESTABILIDAD

Generalmente se define la estabilidad como una propiedad de una forma farmacéutica que se encuentra en un determinado material de empaque, para mantener entre límites especificados, durante el tiempo de almacenamiento y uso, las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas que tenía en el momento de ser fabricada. (9)

Así mismo un estudio de estabilidad se define como la serie de pruebas y/o ensayos que permiten pronosticar o establecer la vida útil y determinar las condiciones de almacenamiento. Si por un momento consideramos como un sistema, en la interpretación del concepto de su estabilidad, debe partirse del hecho que este término lleva implícitos dos conceptos amplios:

PERMANENCIA: en cuanto las propiedades de cada componente deben persistir durante el período de observación.

TIEMPO: período que separa dos o más observaciones. (Determinadas sobre cada uno de los factores mencionados. Existirá por lo tanto una etapa limitante, la de menor tiempo de permanencia en su estado inicial).

Por lo tanto, para el estudio de la estabilidad de un medicamento, se debe tener dos aspectos básicos.

La posibilidad de cambio con que el cambio ocurre. El

primero de ellos, necesita de los principios termodinámicos, químicos y tecnológicos para evaluar las condiciones bajo las cuales puede ocurrir un proceso de transformación ; el segundo, alude al tiempo para relacionar con él, la intensidad del cambio producido. Por lo anterior, la posibilidad y velocidad son consecuencia de un criterio de comparación de la presencia o ausencia de una propiedad en particular dentro de un objeto de estudio , por esto para hablar de estabilidad dentro de un sistema dinámico debe tenerse presente estos dos conceptos fundamentales.

Desde un punto de vista sistemático y fisicoquímico, la inestabilidad se debe interpretar en función de los cambios inducidos en el medicamento ya sea por modificaciones en su microambiente o por el efecto de agentes externos al producto y su estudio deben incluir tanto las eventuales transformaciones químicas que puede sufrir el fármaco y/o los restantes componentes de la formulación, como cualquier cambio en la naturaleza, grado, estado de dispersión que originalmente poseían el fármaco y los auxiliares de formulación en el vehículo.

Asegurar la estabilidad de un medicamento implica entonces encaminarse a mantener:

Disuelto y químicamente idéntico el soluto en solución, disperso químicamente intacto el sólido suspendido o el componente oleoso inmiscible, químicamente inalterado y distribuido en mezcla uniforme el sólido en un soporte sólido.

Como se puede derivar de la anterior concepción, el término estable hace referencia a la conservación tanto de la integridad química y la permanencia de la condición inicial de dispersión de cada componente.

Las definiciones que se presentan a continuación son tomadas de la guía preparada por la Food & Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos para presentar la documentación que sobre estabilidad debe llevar los productos para uso humano y los productos biológicos.

ESTABILIDAD: capacidad de un medicamento para permanecer dentro de especificaciones establecidas, con el fin de asegurar su identidad, potencia, calidad y pureza.

FECHA DE EXPIRACION: es la fecha colocada sobre la etiqueta del contenedor inmediato de un medicamento. Esta señala el momento hasta el cual se espera que el producto permanezca dentro de sus especificaciones. Si la fecha de expiración incluye solamente un mes y un año, se espera que el producto cumpla con sus especificaciones hasta el último día del mes indicado.

PERIODO DE VIDA UTIL: es el intervalo de tiempo en que se espera que un medicamento después de su fabricación permanezca dentro de las especificaciones aprobadas.

El período de vida útil es utilizado para establecer la fecha de expiración individual para cada lote.

LA ESTABILIDAD ES UNA PROPIEDAD DEL MEDICAMENTO Y
FORMA PARTE DE SU CONCEPTO DE CALIDAD.

LA VIDA UTIL ES EL VALOR CARACTERISTICO QUE TOMA
ESTA PROPIEDAD EN UN MEDICAMENTO, BAJO UNAS
CONDICIONES DADAS.

LA FECHA DE EXPIRACION ES EL LIMITE DE LA VIDA UTIL
DE UN MEDICAMENTO. (9)

ANEXO 4

INCIDENCIA DEL ENVASE Y EMPAQUE EN LA ESTABILIDAD DEL MEDICAMENTO

El empaque del medicamento debe considerarse como parte integral del mismo. La estabilidad del medicamento de hecho esta estrechamente relacionado al grado de protección asegurado por el envase, cuya selección se inicia con el diseño del producto. Durante el diseño se determinarán las características físicas y químicas del medicamento, sus necesidades de protección y desde luego los requerimientos para su mercadeo y su costo.

Un empaque inadecuado puede invalidar la formulación mas estable, por consiguiente, en la selección de los materiales de empaque para un producto en particular, debe tenerse en cuenta los resultados de los estudios primarios de estabilidad del medicamento, desarrollados durante la etapa de formulación. Durante estos estudios, se deben evaluar las distintas formulaciones opcionadas, en los diferentes empaques escogidos a condiciones exageradas , variables de temperatura, humedad e iluminación y durante períodos cortos de almacenamiento. Una vez evaluados los resultados, la formulación o formulaciones escogidas, deberán ser ensayadas en el empaque o empaques finalmente seleccionados , almacenadas para su análisis y observación por periodos de tiempo prolongados, en diferentes condiciones de almacenamiento habitual. Estos últimos ensayos deberán ser desarrollados en lo posible, con lotes elaborados en escala

mínima piloto industrial, con el fin de tener involucradas en el ensayo las variables del proceso de manufacturas industriales.

Los materiales seleccionados para el empaque de medicamentos deben dar una protección integral frente a las condiciones ambientales y reunir entre otras las siguientes características:

- (A) NO DEBEN REACCIONAR CON EL PRODUCTO.
- (B) NO DEBEN COMUNICAR NI OLOR NI SABOR.
- (C) NO DEBEN SER TOXICOS .
- (D) DEBEN CUMPLIR CON LAS PRUEBAS DE CONTROL Y DESAFIO DE MATERIALES PARA USO FARMACEUTICO.

Envases, empaques y cierres de plástico

El término plástico comprende una amplia variedad de materiales sintéticos que pueden ser utilizados para producir ya sea recipientes rígidos o flexibles.

Entre sus ventajas frente al vidrio podemos señalar su resistencia a la ruptura y su peso. Sin embargo no puede competir con el vidrio frente a términos como impermeabilidad, reactividad química y resistencia al calor.

Los plásticos pueden ser permeables a la humedad y a gases, pueden ser afectados adversamente por solventes.

No obstante esas desventajas, pueden reemplazar al vidrio y a los envases metálicos, puede ser moldeado, inyectado, soplado, termoformado, fundido y soldado.

Los materiales plásticos cubren todas las necesidades de

empaque en la Industria Farmacéutica, por su selección y adecuación requieren el conocimiento de las propiedades físicas y químicas del producto a envasar y/o empacar. Igualmente se necesita saber cual es la composición del plástico, sus propiedades, cuales son los aditivos utilizados en su elaboración.

De acuerdo al tipo de plástico su composición comprende: polímeros básicos, monómeros residuales, copolímero, plastificantes, rellenos, aceleradores, modificadores, agentes antiestáticos, antioxidantes, lubricantes, emulsificantes, antimicóticos, colorantes (pigmentos o colorantes), filtros UV. La cantidad y naturaleza de los aditivos la determina el tipo de polímero y el proceso utilizado para convertir el plástico en material de envase o empaque.

Los plásticos para uso farmacéutico deberán estar libres de compuestos que puedan ser extraídos en proporción apreciable por el medicamento, deberá evitarse el riesgo de toxicidad y de inestabilidad del producto.

En la selección del plástico deberá estudiarse su propiedad mecánica, física y química, facilidad de fabricación e impresión. Se investigarán las normas exigidas en cuanto a riesgos de toxicidad e irritabilidad.

Materiales plásticos

En la actualidad la industria farmacéutica dispone de una gran variedad de materiales plásticos, pero nos limitamos

a mencionar los más utilizados. (9)

Polietileno:

El polietileno de alta densidad es el más utilizado en envases, siendo un material barrera frente a la humedad, no lo es frente a el oxígeno y otros gases. No es atacado por la mayoría de los solventes, es estable frente a ácidos y álcalis carece de transparencia , es permeable a esencias, al oxígeno y a olores; esto limita su utilización en ciertos productos.

Su densidad fluctúa entre 0.91 a 0.96. Siendo susceptible a degradación oxidativa se requiere la adición de antioxidantes del tipo tiodipropionato de dilaurilo. Para evitar la acumulación de polvo en superficie este material necesita aditivos antiestáticos tales como amidas de cadena a concentraciones de 0.1 a 0.2 %.

Polipropileno

El polipropileno se ha popularizado por su resistencia a casi todos los tipos de compuestos químicos incluyendo los ácidos fuertes, álcalis y la mayoría de compuestos orgánicos ,excepción hecha de solventes halogenados que lo ablandan. Su punto de fusión elevado es lo adecuado para empaques esterilizables. Su opacidad siendo una desventaja se podría superar haciendo las paredes mas delgadas.

Cloruro de Polivinilo (PVC)

Este material subsana algunas de las deficiencias del polietileno en lo que respecta a tratar transparencia y

rigidez, constituye igualmente una excelente barrera para el oxígeno, gases, humedad, aceite, alcoholes volátiles y fijos y solventes de petróleo. En su estado natural el PVC es claro cristalino y rígido con poca resistencia al impacto.

Poliestireno

El poliestireno para uso de envases es un plástico rígido, cristalino de costo relativamente bajo. No se utiliza para envase de formas líquidas y posee elevada transmisión de agua, siendo igualmente permeable al oxígeno; es frágil, no resistiendo los golpes. Se carga estaticamente y no resiste temperaturas elevadas, siendo su punto de fusión de 87.7 grados centígrados.

Envases metálicos

Mencionaremos los comunmente utilizados para el envase de formas semisólidas como las cremas, geles, unguentos, y otros heterodispersos suspendidos. Se trata de los tubos colapsibles fabricados en estaño, en estaño recubierto con plástico, aluminio, aluminio lacado o recubierto con plástico y en desuso el plomo estañado. Aunque se recomienda por su baja reactividad, se requieren estudios de compatibilidad y estabilidad.

Envases de materiales laminados

Son numerosos los materiales flexibles utilizados en el empaque para medicamentos en forma de sobres (Sachets), tiras (Strip packs), cojines, preformados alveolares, preformados de burbuja (Blister) y los laminado (folis).

CARACTERISTICAS DE ALGUNOS MATERIALES Y SUS COMBINACIONES

1) Películas Simples

Celofán

Es una celulosa hidratada, no termoplástica, que requiere de un recubrimiento para facilitar su sellado. Entre los materiales de recubrimiento podemos mencionar el cloruro de polivinilideno o la nitrocelulosa, los que le comunican resistencia al paso del agua. Entre las ventajas del celofán se puede mencionar su brillo y transparencia. Constituye igualmente una barrera para el oxígeno y materiales grasosos. El celofán es sensible a la humedad, la que le puede ocasionar expansión y contracción. Al ambiente seco el celofán puede encogerse tornandose quebradizo.

Polietileno

Con una densidad que va de 0.916 a 0.935. Sus láminas son transparentes y herméticas al vapor de agua. Resiste temperaturas hasta de 60 grados centigrados, siendo sensible a los álcalis.

Poliéster

Material transparente muy resistente al desgarre, siendo hermético al paso de gases y de vapor de agua. Presenta una buena resistencia a cambios marcados de temperatura. Solo es difícil de sellar.

Poliestireno

Es transparente, rígido y quebradizo, con una resistencia térmica reducida.

Polipropileno

Material transparente, muy resistente al desgarre, termoencogible, soldable y estable a temperaturas hasta de 140 grados centígrados. Resistente e impermeable al agua.

PVC (Cloruro de polivinilo)

Es uno de los materiales más utilizados por su transparencia, sin embargo, sólo no constituye una buena barrera puede llevar aditivos que lo tornan opaco. Presenta buena resistencia mecánica. Es hermético al paso de aromas, gases y vapor de agua. Es soldable y metalizable, resistentes a aceites y grasas.

Poliamidas

Presenta una gran estabilidad a la temperatura, resistencia al desgarre y a la abrasión ; muestra una buena hermeticidad a gases, aceites y grasas. Puede soldarse, pegarse, imprimirse sin tratamiento previo y esterilizarse.

Aluminio laminado

Es uno de los materiales más efectivos como barrera frente al oxígeno , la luz y la humedad, si tiene un espesor suficiente. El aluminio comercial laminado tiene una pureza del 99.5%, conteniendo un 0.4% de hierro y un 0.1% de sílice. Con un contenido mayor de hierro se incrementa la resistencia al desgarramiento o ruptura por presión, sin embargo la resistencia a la corrosión de reduce. El laminado de aluminio con un

calibre de 0.025 mm puede presentar microporosidades. Para contrarrestar esta situación se elimina o se cubre con material plástico.

2) Películas Mixtas

Estan constituidas por la unión de dos o más películas previamente laminadas.

<u>Composición</u>	<u>Ventajas</u>
- Poliester/ Polietileno	Sellable, reducción de permeabilidad a los gases.
- Celofán/ Polietileno	Hermeticidad al agua, baja la permeabilidad al vapor de agua y al oxígeno.
- Celofán/ Saran/PE	Resistencia al desgarre, hermeticidad al agua, vapor de agua. Sellable al calor.
- Polipropileno/PE	Transparente, resistente al desgarre, sellable al calor, baja permeabilidad a gases y vapor de agua.
- Polipropileno/Poliester	Transparente, resistente al desgarre, sellable al calor, hermeticidad a gases, esterilizable.
- Papel/Aluminio/Polietileno	Buena hermeticidad frente a humedad.

ANEXO No. 6

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó el análisis a través de hipótesis binomial para cada una de las cuatro condiciones a que fueron sometidas las muestras, obteniéndose que para cada condición la prueba binomial indicó que p fue igual o mayor que 94%, lo que fue igual para cada condición evaluada, lo que se infiere del siguiente diseño estadístico:

$$H_0 = p \geq 0.94$$

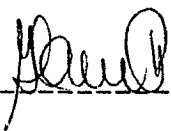
$$H_a = p < 0.94$$

N Totales: 24

Exitos: 24

Fracasos: 0

$$P(y) = \binom{n}{y} p^y q^{n-y}$$
$$P(0) = \binom{24}{0} (0.94)^0 (0.06)^{24} \quad p < 0.001$$



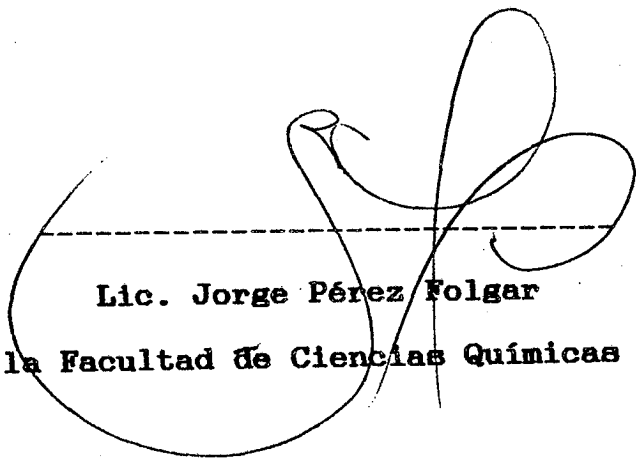
Claudia Georgina Arriola Pérez
Estudiante de Química Farmacéutica



Lic. Estuardo Serrano Vives
Asesor de tesis



Licda. Beatriz Batres de Jimenez
Directora de la Escuela de Química Farmacéutica



Lic. Jorge Pérez Folgar

Decano de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
biblioteca Central