

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

EVALUACION DE PREPARADOS FARMACEUTICOS SOLIDOS
COMERCIALIZADOS EN GUATEMALA, QUE CONTIENEN
COMO UNICO PRINCIPIO ACTIVO ACIDO ASCORBICO
(VITAMINA C)



INFORME DE TESIS

Presentado por

OLGA LETICIA AGUILAR MONTERROSO

Para Optar al Título de

Químico Farmacéutico

Guatemala, septiembre de 1999

JUNTA DIRECTIVA
FACULTAD DE CC. QQ. Y FARMACIA

DECANA	LICDA. HADA MARIETA ALVARADO BETETA
SECRETARIO	LIC. OSCAR FEDERICO NAVE HERRERA
VOCAL I	DR. OSCAR MANUEL COBAR PINTO
VOCAL II	DR. RUBEN DARIEL VELAZQUEZ MIRANDA
VOCAL III	LIC. RODRIGO HERRERA SAN JOSE
VOCAL IV	BR. DAVID ESTUARDO DELGADO GONZALEZ
VOCAL V	BR. ESTUARDO SOLORZANO LEMUS

DEDICATORIA

A DIOS

A LA VIRGEN MARIA

A MIS PADRES

Carlos Humberto Aguilar Hernández
Vitalina Monterroso de Aguilar
Por su amor y el deseo de lograr
una mejor forma de vivir.

A MI HERMANA

Aída Aguilar Monterroso.

A LAS FAMILIAS

Aguilar Mejía, Aguilar Cadenas,
Aguilar Zamora, Aguilar Romero,
Reyes Aguilar, Franco Quevedo.

A MIS SOBRINOS

Silvia Magaly y Hugo Josué.

A MIS AHIJADOS

Diana María, Sofía Alejandra,
Oscar Rodrigo y Rodrigo Josué.

A MIS AMIGOS

Quienes han estado conmigo siempre.

AGRADECIMIENTOS

Deseo agradecer a:

Abbott Laboratorios, S. A.; en especial al Departamento de Garantía de Calidad; por su valiosa colaboración y permitirme realizar este proyecto de tesis.

Al personal del laboratorio físico-químico de Abbott Laboratorios; por su amistad y ayuda, en especial al señor Angel Espino.

A la licenciada Lucrecia Peralta de Madriz, por su asesoría.

A la licenciada Raquel Pérez, por sus consejos.

A todas aquellas personas que siempre me han brindado su apoyo y amistad.

INDICE

	PAGINA
1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Antecedentes	4
4 Justificación	5
5 Objetivos	6
5.1 General	6
5.2 Específicos	6
6. Hipótesis	7
7. Materiales	8
7.1 Universo de Trabajo	8
7.2 Medios Humanos y Materiales	8
7.2.1 Medios Humanos	8
7.2.2 Medios Materiales	8
7.2.2.1 Equipo y Cristalería	8
7.2.2.2 Reactivos	8
7.3 Método	9
7.3.1 Preparación de la muestra	9
7.3.2 Procedimiento	9
7.3.3 Cálculos	10
7.4 Diseño de la Investigación	10
8. Resultados	12
9. Discusión de Resultados	21
10. Conclusiones	25
11. Recomendaciones	27
12. Bibliografía	28
Anexo I	31
Anexo II	47

1. RESUMEN

La vitamina C es sensible al calor, luz y oxígeno. Es estable en medio seco pero se oxida fácilmente en solución acuosa en presencia del aire. Esta oxidación es acelerada por calor, luz, álcalis, enzimas oxidativas y trazas de cobre y hierro. (3, 13)

La oxidación o deshidrogenación se realiza transformándose en *ácido dehidroascórbico*, este retiene la actividad biológica del ácido ascórbico. En medio alcalino, la transformación procede más allá y el ácido dehidroascórbico se hidroliza dando *ácido dicetogulónico*, que es biológicamente inactivo. Esta transformación es la responsable de la pérdida de vitamina C. (10)

Debido a esta relativa inestabilidad; en el presente estudio se evaluaron siete marcas de productos monofármacos que contienen como principio activo ácido ascórbico; y que se comercializan en Guatemala.

Con el objetivo de determinar si estos productos, cumplen con las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos XXIII; y si el fabricante cumple con la concentración de principio activo declarada en la etiqueta, fue necesario realizar el control de calidad de los mismos, utilizando el método indicado en la USP XXIII.

Al respecto, se encontró que de los siete productos evaluados, dos cumplen satisfactoriamente con las especificaciones, ya que todos los lotes de estos productos, presentan una concentración entre 90.0 y 110.0 %, que son los límites indicados en la USP XXIII.

Asimismo, se observó que es necesario realizar estudios de estabilidad, para establecer la relación real que existe entre la degradación de ácido ascórbico y la fecha de expiración, para cada uno de los productos analizados.

2. INTRODUCCION

La industria farmacéutica, es un sector vital del ciclo de la asistencia de la salud en la conducción de investigaciones y en la elaboración de productos que mantienen y restituyen la vida. (20)

El cuerpo humano necesita pequeñas cantidades de vitaminas y varios minerales que activan diversos procesos necesarios para el funcionamiento normal del organismo y para mantener la salud. Las vitaminas son esenciales en la regulación normal del metabolismo, crecimiento y función del cuerpo humano. (1)

La **vitamina C o ácido ascórbico**, juega un papel importante en la formación de colágeno; el cual es responsable del fortalecimiento de huesos, vasos sanguíneos, como también en la formación de sustancias intracelulares necesarias para el crecimiento, reparación de tejidos y buena salud.(24)

La deficiencia de la vitamina puede resultar por ingestión insuficiente, por absorción irregular o por un inapropiado metabolismo de la utilización de este nutriente. (1) La acción fundamental es la prevención y curación de avitaminosis C o escorbuto, enfermedad que es muy conocida desde la antigüedad y fue la principal causa de muerte entre las tripulaciones de barcos que emprendían largas travesías. (3)

El ácido ascórbico se oxida rápidamente, especialmente en la presencia de iones metálicos catalizadores como el cobre. La exposición a la luz causa la degradación de la vitamina.(21).

A partir de los años 30 se fabricaron por síntesis vitaminas en cantidad suficiente para asegurar el tratamiento preventivo o curativo de las enfermedades(6); existiendo

actualmente un renovado interés por las vitaminas, se han desarrollado diversas formas farmacéuticas ya sea como multivitamínicos o conteniendo una sola vitamina como principio activo.

El objetivo de un laboratorio farmacéutico, es alcanzar el cumplimiento de las especificaciones para un producto de alta calidad. Asegurando al consumidor que los productos concuerdan con las especificaciones y satisfacen los requerimientos y normas necesarios para asegurar la inocuidad y eficacia terapéutica.

El control de calidad, en un sentido amplio es el control cotidiano de la calidad en la aceptación o rechazo de materias primas, componentes de envase, en la multitud de pruebas e inspecciones de los procesos, en aprobar o rechazar las formas posológicas. El control de calidad por lo tanto debe estar presente en todo momento, vigilando cada una de estas operaciones y otorgando la aprobación final para la distribución, sólo después de haber verificado y comprobado que cada paso de este proceso se ha completado correctamente. (20)

El control de calidad total no sólo requiere que se cumplan las funciones anteriormente descritas, sino también una función de monitoreo o revisión. Tarea que es realizada muchas veces por los gobiernos o entidades relacionadas.

A través del presente trabajo; se desea contribuir en esta función. Considerando la inestabilidad de la Vitamina C, se evaluaron los productos farmacéuticos sólidos comercializados en Guatemala, que contienen como único principio activo ácido ascórbico, con el objetivo de determinar si se cumple con las especificaciones que figuran en la etiqueta y satisfacen los requisitos legales de la Farmacopea de los Estados Unidos 23, (United States Pharmacopeia National Formulary, USP XXIII).

3. ANTECEDENTES

Existe poca información acerca del trabajo de control de calidad, que a la fecha se ha realizado sobre los productos farmacéuticos que contienen ácido ascórbico, que son comercializados en Guatemala.

En el año de 1967, Medrano Acevedo, realizó su trabajo de tesis utilizando varios métodos para la cuantificación de ácido ascórbico; en el cual concluye que debido a la facilidad con que se oxida el ácido ascórbico, el contenido en una forma farmacéutica puede variar después de cierto tiempo, esta descomposición se incrementa a medida que aumenta el medio acuoso. Recomienda un control periódico de las especialidades farmacéuticas que contienen vitamina C, dada su facilidad de alteración (1).

4. JUSTIFICACION

La calidad de los productos farmacéuticos es el resultado de un minucioso cumplimiento, de los procedimientos para realizar todas las operaciones de fabricación. Empezando por la investigación; punto en el cual inicia la calidad de un producto.

El adquirir materias primas con proveedores aprobados, el diseño de las instalaciones y elegir equipo apropiado, la elección de personal capacitado, el cuidar que los productos estén a salvo de manipulaciones y condiciones ambientales adversas mientras llegan al consumidor final; también es tarea del control de calidad.

Por lo cual el objetivo de un laboratorio farmacéutico debe ser vigilar cada una de estas operaciones y mantener la calidad de sus productos hasta el momento de la distribución.

Siendo el ácido ascórbico, una vitamina con relativa inestabilidad; al oxidarse fácilmente en solución acuosa en presencia de aire. La oxidación es acelerada por calor, luz y álcalis. (3) En medio alcalino el ácido ascórbico se hidroliza transformándose en ácido dicetogulónico, que es biológicamente inactivo. (10)

Debido a la inestabilidad de la vitamina C, se consideró necesario evaluar la calidad de los preparados farmacéuticos que contienen como principio activo vitamina C, establecer si se cumple con las especificaciones que figuran en la etiqueta al momento de la compra del producto y determinar si se cumplen con los requerimientos legales, en cuanto al control de calidad.

5. OBJETIVOS

5.1 GENERAL

Evaluar la Calidad de productos farmacéuticos registrados en Guatemala, que contengan como único principio activo **ácido ascórbico**.

5.2 ESPECIFICOS

5.2.1 Determinar si los productos farmacéuticos que contienen **ácido ascórbico**, como principio activo cumplen con los requerimientos de calidad establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos XXIII.

5.2.2 Determinar si el fabricante cumple con la concentración del principio activo declarado en la etiqueta, al momento de la compra del producto.

6. HIPOTESIS

Las formas farmacéuticas sólidas que contienen como único principio activo **ácido áscórbico** (vitamina C), que se comercializan en Guatemala, cumplen con las especificaciones de calidad establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos XXIII.

7. MATERIALES Y METODOS

7.1 Universo de trabajo

Se analizaron productos farmacéuticos sólidos registrados y comercializados en Guatemala, que contienen como único principio activo **ácido ascórbico (vitamina C)**; con el objetivo de evaluar si se cumple con la calidad del producto en cuanto a la concentración declarada.

7.2 Medios humanos y materiales

7.2.1 Medios humanos: Olga Leticia Aguilar Monterroso (tesista)

Licda. Lucrecia Peralta de Madriz (Asesora)

7.2.2 Medios materiales

Productos farmacéuticos monofármacos sólidos, que contienen vitamina C.

7.2.2.1 Equipo y cristalería

- Balanza analítica Mettler
- Molino Tekmar A-10 (Analytical Mill)
- Agitador magnético
- Pipetas volumétricas y serológicas
- Erlenmeyers
- Probetas

7.2.2.2 Reactivos

- Solución volumétrica de iodo 0.1 N

- Acido sulfúrico 2.0 N
- Solución de almidón como indicador (almidón TS)
- Patrón de ácido ascórbico, USP
- Agua destilada

7.3 Método

El método utilizado para el análisis cuantitativo de las muestras, es el requerido por la Farmacopea de los Estados Unidos (The United States Pharmacopeia XXIII).(9)

7.3.1 Preparación de la muestra:

- Calcular cuantitativamente un Pg. que contenga el equivalente a 400 mg de ácido ascórbico, proteger de la luz y humedad. Pg = Peso en gramos de muestra.

$$Pg = 400 / \text{Especificación, mg/g}$$

- Determinar el peso promedio de 20 tabletas y reducir las a polvo fino, con ayuda de un molino; almacenar la muestra ya molida, en un recipiente bien cerrado y proteger de la luz hasta el momento del análisis. Esta será la muestra para el ensayo.
- Pesar aproximadamente el Pg. para el ensayo de la muestra, y transferir a un erlenmeyer. Este será la preparación del ensayo.

7.3.2 Procedimiento:

- Al ensayo de preparación agregar 100 ml de agua destilada.

- Agregar 25 ml de ácido sulfúrico 2 N.
- Agitar mecánicamente, agregando 3 ml de almidón TS.
- Titular con iodo SV 0.1 N. hasta el punto final de titulación.
- Cada ml de iodo SV 0.1 N equivale a 8.806 mg de ácido ascórbico.

7.3.3 Cálculos:

- Acido ascórbico, mg/g = $\frac{\text{ml titulación} \times \text{normalidad de iodo} \times 8.806}{\text{Pg}}$

Especificación por tableta

- Acido ascórbico mg/ tableta = Acido ascórbico,mg/g x peso promedio g/ tableta

- Porcentaje de la concentración

$$\% = \frac{\text{Acido ascórbico, mg/tab.} \times 100}{\text{Especificación, mg/tab.}}$$

7.4 Diseño de la Investigación:

El muestreo se realizó al azar en diferentes farmacias, según el listado de las farmacias de turno, de la ciudad de Guatemala.

Muestreando en cada una los productos farmacéuticos que contienen ácido ascórbico y que estan registrados en Guatemala. Debido a que en algunas compañías farmacéuticas existe más de un producto en diferente concentración, se eligió también al azar uno de los productos.

El muestreo se efectuó en siete farmacias, el número de marcas registradas elegidos fue de siete, siendo un total de cuarenta y nueve productos.

Cada uno de los productos se analizó por triplicado, con el método químico recomendado por la USP XXIII, descrito con anterioridad.

Análisis estadístico:

Los resultados obtenidos, se analizaron por medio de estadística descriptiva.

FARMACIAS (PUNTOS DE MUESTREO)

PRODUCTOS FARMACEUTICOS	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7
Producto A							
Producto B							
Producto C							
Producto D							
Producto E							
Producto F							
Producto G							

X: 7 Farmacias (puntos de muestreo)

N: 7 Productos farmacéuticos, de siete diferentes compañías

8. RESULTADOS

Para llevar a cabo el presente estudio, se analizaron un total de siete productos farmacéuticos que contienen como único principio activo ácido ascórbico; se obtuvo información previa acerca de los productos que se encuentran registrados y se comercializan actualmente en Guatemala.

De los productos registrados se seleccionaron siete marcas, se muestrearon de cada una de la marcas siete lotes diferentes; realizando cada ensayo por triplicado, obteniendo una media de los resultados. Los datos fueron sometidos a un análisis estadístico de intervalos de confianza.

$$IC = X \pm (t_{\alpha/2}) (s/\sqrt{n}) \quad (t_{\alpha/2}) = 4.3$$

$$IC = X \pm (4.3) (s/\sqrt{n})$$

A cada uno de los productos se les llamó Producto "A", "B", "C", "D", "E", "F", y "G" respectivamente.

Se utilizó el método de análisis químico indicado por la USP XXIII, para la cuatificación de ácido ascórbico. En lo que se refiere a las especificaciones de calidad de la USP XXIII (9), todos aquellos datos que se encuentran fuera del rango de (90.0 a 110.0)% no cumplen los requerimientos de calidad.

En los cuadros del No. 1 - 7, se presentan los resultados obtenidos, de los siete productos muestreados.

En el cuadro No. 1 se muestran los datos generados del producto "A", cinco de los siete lotes analizados se encuentran dentro de las especificaciones de calidad. La muestra No. 6 de este producto presenta una media de $126 \pm 5.4 \%$ y la muestra No.7 una media de $135 \pm 6.5 \%$; ambas se encuentran arriba del rango aceptado.

Del producto "B". como se muestra en el cuadro No. 2 todos los lotes analizados se encuentran dentro del rango de 90.0 a 110.0 %, obteniendo valores de intervalos de confianza para la mayoría de las muestras de ± 1.2 ; las medias obtenidas se encuentran muy cercanas a 100.0 % (gráfico 2-A)

En el cuadro No. 3, se presentan los datos del producto "C", del cual uno de los lotes analizados no cumple con los requerimientos, este presenta una media de 111 % con un I.C. de ± 2 .

A diferencia de los resultados anteriores, el producto "D" cuadro No. 4, dos de los lotes estan abajo del rango esperado, arrojan resultados para la muestra seis: una media de 82 ± 1.2 % y para la muestra identificada como siete una media de 82 ± 7.7 % . Por lo cual solamente cinco del total de los siete lotes cumple con las especificaciones.

Los resultados anteriores son similares para el producto "E" como se ve en el cuadro No. 5, ya que, cinco de estas muestras se encuentran dentro del rango de la USP, y dos de los siete lotes (muestra No. 3 y 5), presentan medias 87 ± 1.2 % y 89 ± 2.2 % respectivamente.

Al igual que el producto "B", el producto "F" cuadro No. 6 todos los lotes analizados cumplen con las especificaciones de calidad, en cuanto al ensayo realizado.

En lo que se refiere al producto identificado como "G", seis de los siete lotes cumplen, la primera muestra de este producto como se nota en el cuadro No. 7, presenta una media de 123 ± 2.2 % . Dicho resultado se encuentra arriba del rango esperado.

TABLA DE RESULTADOS DE ANALISIS DE ACIDO ASCORBICO

PRODUCTO A

No. de Muestra	Ensayo A %	Ensayo B %	Ensayo C %	Media %	S	I.C.	Rango de confianza	Fecha de Expiración
1	101	96	101	99	2.4	± 5.9	93.1 - 104.9	06/2001
2	98	100	99	99	0.8	± 2.0	97.0 - 101.0	09/2003
3	99	99	99	99	0	0	99.0 - 99.0	05/2000
4	99	99	100	99	0.5	± 1.2	97.8 - 100.2	02/2003
5	99	97	97	97	0.9	± 2.2	94.8 - 99.2	01/2001
6	129	125	124	126	2.2	± 5.4	120.6 - 131.4	09/2003
7	134	139	133	135	2.6	± 6.5	128.5 - 141.5	02/2001

Cuadro No. 1

Nota: I.C. = Intervalo de Confianza
S = Desviación Estándar

Especificaciones USP XXIII, para Acido Ascórbico (90.0 - 110.0) %

TABLA DE RESULTADOS DE ANALISIS DE ACIDO ASCORBICO

PRODUCTO B

No. de Muestra	Ensayo A %	Ensayo B %	Ensayo C %	Media %	S	I.C.	Rango de Confianza	Fecha de Expiración
1	100	101	100	100	0.5	± 1.2	98.8 - 101.2	11/2001
2	100	101	100	100	0.5	± 1.2	98.8 - 101.2	05/2001
3	100	100	99	100	0.5	± 1.2	98.8 - 101.2	05/2001
4	101	98	98	99	1.4	± 3.5	95.5 - 102.5	03/2001
5	97	98	99	98	0.8	± 2.0	96.0 - 100.0	05/2001
6	99	99	100	99	0.5	± 1.2	97.8 - 100.2	01/2000
7	102	101	102	101	0.5	± 1.2	99.8 - 102.2	01/2001

Cuadro No. 2

Nota: I.C. = Intervalo de Confianza
S = Desviación Estándar

Especificaciones USP XXIII, para Acido Ascórbico (90.0 - 110.0) %

TABLA DE RESULTADOS DE ANALISIS DE ACIDO ASCORBICO

PRODUCTO C

No. de Muestra	Ensayo A %	Ensayo B %	Ensayo C %	Media %	S	I.C.	Rango de Confianza	Fecha de Expiración
1	96	99	96	97	1.4	± 3.5	93.5 - 100.5	06/2000
2	99	99	98	98	0.5	± 1.2	96.2 - 99.2	06/2000
3	99	100	98	99	0.8	± 2.0	97.0 - 101.0	06/2000
4	103	103	103	103	0	0	103.0- 103.0	10/2000
5	101	98	101	100	1.4	± 3.5	96.5 - 103.5	08/2000
6	107	107	106	106	0.5	± 1.2	104.8-106.0	01/2002
7	111	110	112	111	0.8	± 2.0	109.0-113.0	01/2003

Cuadro No. 3

Nota: I.C. = Intervalo de Confianza
S = Desviación Estándar

Especificaciones USP XXIII, para Acido Ascórbico (90.0 - 110.0) %

TABLA DE RESULTADOS DE ANALISIS DE ACIDO ASCORBICO

PRODUCTO D

No. de Muestra	Ensayo A %	Ensayo B %	Ensayo C %	Media %	S	I.C.	Rango de Confianza	Fecha de Expiración
1	104	105	104	104	0.5	±1.2	102.8-105.2	01/2002
2	105	105	106	105	0.5	±1.2	103.8-106.2	01/2002
3	103	103	102	103	0.5	±1.2	101.8-104.2	01/2002
4	106	105	105	105	0.5	±1.2	103.8-106.2	09/2001
5	106	106	106	106	0	0	106.0-106.0	01/2001
6	82	82	81	82	0.5	±1.2	80.8-83.2	06/2001
7	82	76	83	80	3.1	±7.7	72.3-87.7	09/2001

Cuadro No. 4

Nota: I.C. = Intervalo de Confianza

S = Desviación Estándar

Especificaciones USP XXIII, para Acido Ascórbico (90.0 - 110.0) %

TABLA DE RESULTADOS DE ANALISIS DE ACIDO ASCORBICO

PRODUCTO E

No. de Muestra	Ensayo A %	Ensayo B %	Ensayo C %	Media %	S	I.C.	Rango de Confianza	Fecha de Expiración
1	94	94	92	93	0.9	± 2.2	90.8 - 95.2	12/2001
2	102	102	103	102	0.5	± 1.2	100.8 - 103.2	01/2002
3	87	88	87	87	0.5	± 1.2	85.8 - 88.2	01/2002
4	98	97	99	98	0.8	± 2.0	96.0 - 100.0	01/2002
5	89	91	89	89	0.9	± 2.2	86.8 - 90.2	01/2002
6	101	100	101	101	0.5	± 1.2	99.8 - 102.2	01/2002
7	93	92	92	92	0.5	± 1.2	90.8 - 93.2	12/2001

Cuadro No. 5

Nota: I.C. = Intervalo de Confianza

S = Desviación Estándar

Especificaciones USP XXIII, para Acido Ascórbico (90.0 - 110.0) %

TABLA DE RESULTADOS DE ANALISIS DE ACIDO ASCORBICO

PRODUCTO F

No. de Muestra	Ensayo A %	Ensayo B %	Ensayo C %	Media %	S	I.C.	Rango de Confianza	Fecha de Expiración
1	96	98	99	98	1.2	± 3.0	95.0 - 101.0	11/2002
2	100	100	100	100	0	0	100.0 - 100.0	10/2002
3	99	99	97	98	0.9	± 2.2	95.8 - 100.2	09/2002
4	101	102	104	102	1.2	± 3.0	99.0 - 105.0	10/2002
5	101	98	100	100	1.2	± 3.0	97.0 - 103.0	10/2002
6	98	99	99	99	0.5	± 1.2	97.8 - 100.2	10/2002
7	96	96	97	96	0.5	± 1.2	94.8 - 97.2	10/2002

Cuadro No. 6

Nota: I.C. = Intervalo de Confianza
S = Desviación Estándar

Especificaciones USP XXIII, para Acido Ascórbico (90.0 - 110.0) %

TABLA DE RESULTADOS DE ANALISIS DE ACIDO ASCORBICO

PRODUCTO G

No. de Muestra	Ensayo A %	Ensayo B %	Ensayo C %	Media %	S	I.C.	Rango de Confianza	Fecha de Expiración
1	122	124	124	123	0.9	± 2.2	120.8 - 125.2	06/2001
2	103	98	97	99	2.6	± 6.5	92.5 - 101.6	06/2001
3	99	100	100	99	0.5	± 1.2	98.5 - 100.2	06/2001
4	100	100	100	100	0	0	100.0 - 100.0	03/2002
5	99	101	101	100	0.9	± 2.2	97.8 - 102.2	07/2001
6	98	99	99	98	0.5	± 1.2	96.8 - 99.2	06/2001
7	101	101	101	101	0	0	101.0 - 101.0	06/2001

Cuadro No. 7

Nota: I.C. = Intervalo de Confianza
S = Desviación Estándar

Especificaciones USP XXIII, para Acido Ascórbico (90.0 - 110.0) %

9. DISCUSION DE RESULTADOS

El presente trabajo muestra los resultados analíticos, obtenidos a través del estudio de control de calidad, realizado en productos farmacéuticos sólidos que contienen ácido ascórbico.

Para determinar si se cumple con las especificaciones que figuran en la etiqueta y se satisfacen los requisitos establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos; se cuantifico la cantidad de ácido ascórbico.

Existen diferentes errores analíticos que pueden introducirse por diferentes factores, por lo cual los datos obtenidos fueron sometidos a análisis estadístico de intervalos de confianza (I. C.), dando validez al método analítico. Los rangos de confianza (cuadro No. 1 al No.7) que estan dentro de 90.0 % a 110.0 %, para cada uno de lotes, han sido tomados como aceptables.

Como se muestra en los gráficos No.1 al No. 7, (ver anexo II) los productos identificados como "B" y "F" presentan un mejor resultado ya que, todos los lotes se encuentran dentro del rango de (90.0 a 110.0%) lo que significa que el total de las muestras cumple con las especificaciones.

Para el producto "B", como puede verse el gráfico No. 2 todos los lotes se encuentran en una concentración de principio activo, muy cercanos a la media del límite de aceptación, que es de 100.0 %. Los datos de las medias de cada lote están entre 98.0 a 102.0 % (gráfico 2-A), con intervalos de confianza de ± 1.2 .

Como puede verse en el cuadro No. 2 la fecha de expiración para el lote que tiene una concentración de 99.0 % será dentro de 6 meses; la muestra No. 1 con una concentración de 100.0 % tiene una fecha de caducidad para el 11/2001, faltando a la fecha 16 meses; puede observarse que no existe ninguna diferencia significativa entre

ambas muestras en relación a la concentración encontrada; se estima que todas las muestras analizadas de este producto se encontrarán dentro de las especificaciones de calidad durante su tiempo de vida útil.

Los lotes analizados del producto "F"(gráfico No. 6), se encuentran dentro de los límites de (90.0 a 110.0)%; sin embargo su fecha de expiración será dentro de 26 a 28 meses; debido a que aún queda aproximadamente dos años para la fecha de expiración se estima que la concentración de ácido ascórbico podría variar durante este período de tiempo.

Como puede observarse en la gráfico No. 1, de el producto "A", dos de los lotes se encuentran muy por arriba de los límites, faltando para la muestra No. 6, 38 meses para su fecha de expiración, de igual forma la muestra No. 7 presenta un porcentaje alto del contenido de ácido ascórbico, sin embargo su fecha de vencimiento será dentro de 18 meses; notese además que dos de los lotes que vencerán en el año 2003, presentan una media de 99.0 % (cuadro No. 1). Por lo que se puede concluir que no existe relación entre la fecha de expiración y la concentración de ácido ascórbico encontrada.

La gráfica No. 7-A, se muestran los promedios obtenidos de los resultados para el producto "G", donde se puede observar que uno de los lotes está fuera del límite establecido. Como se muestra en el cuadro No. 7 la fecha de expiración será dentro de dos años, sin embargo los otros lotes que vencerán dentro del mismo período de tiempo, se encuentran dentro del límite aceptado, no guardando ninguna relación la concentración encontrada con la fecha de expiración.

En lo que se refiere al producto "C" todas las muestras caen dentro del rango establecido por el USP, a excepción del lote No. 7 que está 2 % arriba del límite, este lote vencerá dentro de tres años y medio. En lo que se refiere a los otros lotes, tres vencerán

el 06/2000, presentando valores de $97.0 \pm 3.5 \%$, $98.0 \pm 1.2 \%$ y $99.0 \pm 2.0 \%$; los lotes restantes presentan valores $100.0 \pm 3.5 \%$, $103.0 \pm 0 \%$, y $106.0 \pm 1.2 \%$.

Notese en el cuadro No. 3 que las concentraciones encontradas de ácido ascórbico para el producto "C", guardan relación con las fechas de expiración. Debido a que los lotes que están proximos a vencer, presentan una menor concentración.

Los resultados obtenidos del análisis de los lotes muestreados del producto "D" se presentan en el gráfico No. 4, para la muestra No. 6 y No.7 los valores de las medias se presentan $82.0 \pm 1.2 \%$ y $80.0 \pm 7.7 \%$, las fechas de expiración son 06/2001 y 09/2001 respectivamente, estos valores están un 20.0 % abajo de la media, del límite aceptado; con lo cual se concluye que no cumplen con las especificaciones de calidad de la USP XXIII; se observó además que las características físicas de las muestras que presentan concentraciones bajas de ácido ascórbico, varían con respecto a los otros lotes analizados del mismo producto, presentando cambios en la coloración.

En la gráfica No. 5, se presentan los valores obtenidos para el producto "E". En la gráfica se muestra que dos de los lotes analizados se encuentran abajo del límite aceptado por la USP; para la muestra No. 3 se obtuvo una media de $87.0 \pm 1.2 \%$ y para la muestra No. 5 una media de $89.0 \pm 2.2 \%$; Las fechas de vencimiento para ambos lotes son enero del 2002, faltando aproximadamente 30 meses para la fecha de expiración. La muestra No.7 que vence dentro de 28 meses presenta una media de $92 \pm 1.2 \%$.

Con lo cual puede interpretarse que, debido al tiempo de vida que falta para estos productos, es posible que la concentración de ácido ascórbico tienda a estar muy por abajo del límite inferior: 90.0 %, cuando este próxima su fecha de vencimiento. Esta tendencia también podría presentar la muestra No. 1 con una media de $93.0 \pm 2.2 \%$, que al igual que al muestra No. 7 vence dentro de 28 meses.

Dentro de las marcas comerciales que se evaluaron, se encuentran marcas nacionales y extranjeras. Dentro de las marcas de otros países se encuentran los productos "B" y "F" de los cuales todos los lotes cumplen con los requerimientos de calidad; dentro de las cinco marcas restantes están dos nacionales y tres extranjeras.

No se puede concluir que exista alguna diferencia significativa de los resultados obtenidos y el país de origen; sin embargo, se observó que los productos de los cuales todos los lotes cumplen con las especificaciones de calidad, son aquellos que fueron envasados, cumpliendo los requerimientos necesarios para conservar el ácido ascórbico; utilizando recipientes bien sellados, evitando exposición a la luz y humedad. (17, 21)

10. CONCLUSIONES

1. De los siete productos evaluados, dos cumplen satisfactoriamente con las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos XXIII, ya que todos los lotes analizados de estos dos productos, presentan una concentración de ácido ascórbico entre 90.0 % a 110.0%.
2. Los valores obtenidos de la concentración de ácido ascórbico de las marcas evaluadas, son a la fecha de realizado el análisis, es necesario realizar estudios de estabilidad a diferentes condiciones de temperatura y humedad, para establecer la relación real que existe entre la degradación de ácido ascórbico y el tiempo de vida para cada uno de los productos.
3. Debido a que la mayoría de productos analizados son de origen extranjero, no puede establecerse alguna diferencia significativa entre la concentración de ácido ascórbico y el país de origen.
4. Las marcas que han sido envasadas bajo los requerimientos necesarios para conservar el ácido ascórbico no presentan índice de degradación de ácido ascórbico; en lo que se refiere a cambios físicos o concentraciones fuera de los límites aceptados.
5. En el producto identificado como "D", se observó que además de presentar una tendencia a una concentración baja de principio activo, existen cambios de coloración en algunas de las muestras, que aparentemente se debe a la oxidación de ácido ascórbico.
6. Con respecto al producto "E", que presenta una mayor tendencia a una concentración baja de ácido ascórbico, se observó que la mayoría de los lotes analizados están por abajo del 93.0% y que el tiempo de vida que les queda a

estos, es por arriba de los 24 meses. Con lo cual se puede concluir que por lo menos cuatro de los siete lotes estarán abajo del límite inferior y no cumplirán con lo declarado en la etiqueta, al estar próximos a la fecha de expiración.

11. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda el control de calidad de estas formas farmacéuticas, en aquellas poblaciones del país donde las condiciones climáticas son diferentes a las de la ciudad de Guatemala, debido a que el calor y la humedad incrementan la degradación de ácido ascórbico.
2. Realizar estudios de estabilidad acelerada, para determinar si el ácido ascórbico, se encuentra dentro de las especificaciones de calidad de la Farmacopea de los Estados Unidos, durante todo el tiempo de vida del producto.
3. Envasar y conservar los productos que contienen ácido ascórbico en envases bien sellados, ya que se pudo concluir que aquellos que han sido almacenados en estas condiciones, presentaron mejores resultados y todos los lotes cumplieron con las especificaciones.
4. Evaluar la calidad de otros productos farmacéuticos que al igual que el ácido ascórbico, presentan problemas de inestabilidad y degradación, transformándose a metabolitos inactivos o en casos más graves transformándose en productos tóxicos.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Medrano Acevedo, Luis. Control de Calidad de Vitamina C en Especialidades Farmacéuticas (Estudio metodológico comparativo). Tesis. 1967, 29 p.
2. Chew Francisco. Uso de Suplementos de Vitaminas y Minerales. Publ. INCAP. 1988. 5 páginas.
3. Remington's Pharmaceutical Sciences. Marck Publishing Company, Easton Pennsylvania. U.S.A. 17 th Edition. 1985; 1011-1013.
4. The Merck Index. Merck & Co. INC. Whitehouse Station, NJ. Twelfth Edition. 1996; 867, 868.
5. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. McGraw Hill, Interamericana. Vol I. Novena Edición. 1996; 1670-1072.
6. Leboulanger J. Las Vitaminas, Bioquímica Mecanismo de Acción de Interés Terapéutico. Roche Servicio Científico. 1981; 167-181.
7. Zinler Ekharde E. y Filer L.J. Nutrición Conocimientos Actuales. Organización Panamericana de la Salud. Instituto Internacional de Ciencias de la Vida. tradc. Séptima Edición. 1998; 155-165.
8. Torún Benjamin/ Menchú María Teresa. Recomendaciones Dietéticas Diaria. INCAP/OPS. Edición 45 aniversario. 1994; 72-75.
9. The United States Pharmacopeia XXIII. NF National Formulary. Printed by Rand MacNally. 1995; 130.

10. Litter, Manuel. *Farmacología Experimental y Clínica*. Séptima Edición. El Ateneo. Buenos Aires. Argentina 1988; 1070-1075.
11. Schlendeker Eleanor D. *Nutrición en el Ejejecimiento*. Segunda Edición. Mosby/Doyma Libros. España. 1994; 135-137.
12. Mcvan Bárbara. *Referencias Farmacéutica. Manual de Consulta para los Profesionales de la Salud*. Editorial Moderno S.A. de C.V. México. 1995; 281-283.
13. Switzerland Basel. *Vitamins*. F. Hoffmann-La Roche, Ltd. Printed in the USA. 1st edition. 1994; 281-284.
14. *Handbook of Nonprescription Drugs*. American Pharmaceutical Association The National Professionanl Society of Pharmacistis. Eighth Edition. 1986; 233-235.
15. Martindale. *The Extra Pharmacopeia. Evaluted Information on the World's Drugs an Medicines the Royal Pharmaceutical Society*. Thirty First Edition. London. 1996;1386-1388.
16. Counsell J. N. , Horning D.H. *Vitamin *C** . Applied Science Publishers. London. 1982; 124-135.
17. Takeda. *Vitamins and Fine Chemicals*. Takeda Chemical Industries, LTD. Osaka/ Tokio, JAPAN. 1986; 2-7.
18. Stitzel Robert E. *Modern Pharmacology*, Editorial Evan R. Shnittman, Rebecca Marnhout. Printed United States of America. 1994; 839-846.

19. Heiby Walter A. The Reverse Effects How Vitamins and Minerals Promote Health and Cause Disease. United States of America. First Edition 1988; 525-538.
20. Remington. Farmacia. Editorial Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 17 Ed. en español. 1985; 2013-2017.
21. Drug Information for the Health Care Professional, USP DI. Printer Rand MacNally, Massachyettes. 17 Edition. 1997; 461-465.
22. Falta de Vitaminas. Internet:
http://www.ciberteca.es/azca_virtual/zarzuela/vitamina.htm
23. Dosamantes, Darina. La Vitamina C. Internet:
<http://spin.commx./jpgutierrez/sabores/vitaminas.htm>
24. Hark, Lisa. Nutrition Guide. Vitamin C: Its Role in Health and Prevetion. Internet: <http://heartinfo.org/nutrition/vitc42898.htm>
25. However. Vitamin C . Internet:
http://www.cforyourself.com/Conditions/Colds_Flu/colds-flu.html

ANEXO I

VITAMINAS

Las vitaminas son sustancias orgánicas, es decir se derivan de la materia viva de plantas, animales o fuentes microbianas. El cuerpo necesita pequeñas cantidades de vitaminas que activan diversos procesos necesarios para el funcionamiento normal del organismo y para mantener la salud. Puesto que el cuerpo no produce estas sustancias por sí mismo, deben de obtenerse de fuentes externas, principalmente los alimentos que ingerimos.

Las vitaminas son esenciales para la regulación normal del metabolismo crecimiento y función del cuerpo humano. Una buena dieta balanceada, con un adecuado suplemento vitamínico proporciona la salud de una persona.(18).

Una deficiencia y enfermedad puede resultar por ingestión insuficiente de vitaminas, por una absorción irregular o por un inapropiado metabolismo de la utilización de estos nutrientes. Existen recomendaciones hechas por varios grupos de expertos sobre los niveles de ingesta para cada uno de los nutrientes esenciales. Estas recomendaciones se basan en el conocimiento científico disponible, con el propósito que todas las personas alcancen sus necesidades nutricionales. (18, 2, 22).

Las vitaminas se dividen en dos grandes grupos:

* Hidrosolubles: Vitamina C y grupo B

* Liposolubles: Vitamina A, D, E y K

VITAMINA C (ACIDO ASCORBICO)

1. GENERALIDADES:

Las mejores recomendaciones sobre la ingesta de nutrientes, deberían describir la ingesta ideal y también la ingesta suficiente para evitar la deficiencia. Quizás no exista otro nutriente que haya generado tanta polémica como la vitamina C. (7) En contraste con la ingesta ideal, los casos por enfermedad o deficiencia, escorbuto o aquellos en los que el tratamiento fue eficaz, resultan clínicamente evidentes por lo que resulta sencillo determinar la cantidad que evita la deficiencia.

Los egipcios, griegos y romanos describieron una enfermedad que probablemente era el escorbuto. La primera descripción precisa de esta enfermedad se debe a el señor Joinville, en su relato de la Cruzada del Rey San Luis en Egipto en el siglo XIII.

En la Edad Media el escorbuto (ver deficiencia de vitamina C), existía en estado endémico en los países de Norte de Europa durante los meses de invierno, período durante el cual se reducía considerablemente el consumo de frutas frescas.

Miembros del equipo de Cartier que sufrieron escorbuto, se curaron al ingerir un extracto de árbol que le recomendaron los nativos de norteamérica. El resultado fue sencillamente milagroso. (6, 7)

En Europa, el escorbuto y su tratamiento fueron descritos por Sir Richard Hawkis y Urban Hiaerne; lamentablemente pasaron 40 años y se produjeron incontables muertes, hasta que la tripulación de un navío inglés se libró de la enfermedad gracias a que el capitán, les proporcionaba jugo de limón a los marineros.(6,7)

Entre 1928 y 1932, los laboratorios de Albert y Szent Gyiryi y de C.C. King aislaron de forma independiente la vitamina C y demostraron su actividad antiescorbútica. (7)

El consumo adecuado de alimentos ricos en vitamina C es muy importante porque es parte de las sustancias que une a las células para formar los tejidos. Esta involucrada en gran cantidad de procesos biológicos, muchos de los cuales dependen de su actividad reductora o antioxidante. (8)

Lo recomendable es comer frutas y verduras frescas puesto que la acción del calor destruye a la vitamina C, es importante mencionar que al contacto con el aire se oxida y pierde su actividad. La otra forma de destrucción es al tener contacto con alcohol.(23)

2. PROPIEDADES FISICOQUIMICAS:

La vitamina C o ácido ascórbico es la lactona de un alfa- cetolactona de seis carbonos. El ácido ascórbico es un compuesto blanco, cristalino estructuralmente relacionado con la glucosa y otras hexosas. Su estructura química es la siguiente: $C_6H_8O_6$; peso molecular de 176.13. Extensamente distribuido en el reino animal y vegetal.

Existe en la naturaleza en forma reducida y oxidada. Estas sustancias estan en un estado de equilibrio reversible, en sistemas biológicos y las dos tienen la misma acción biológica.(3, 4, 5, 6)

El ácido ascórbico es estable en estado seco, pero fácilmente oxidable en soluciones acuosas en presencia de aire. La oxidación se ve acelerada con el calor; luz, medio alcalino, enzimas oxidativas y trazas de cobre y hierro. Es altamente soluble en

agua. poco soluble en alcohol, difícilmente soluble en glicerol e insoluble en éter y cloroformo. (3. 6)

3. FUENTES Y REQUERIMIENTOS DE VITAMINA C:

La mayoría de los animales sintetizan el ácido ascórbico que necesitan, pero el hombre y algunos animales como el mono y el cobayo dependen por completo del aporte exógeno. (6) Casi todos los mamíferos lo sintetizan a partir de la glucosa; el hombre no tiene la enzima terminal, gluconolactona oxidasa, de la vía terminal de biosíntesis de la vitamina C. Existe el gen pero la secuencia de codificación tiene tantas mutaciones que el producto del gen no llega a formarse. Se estima que las mutaciones se produjeron hace millones de años.(7)

Las principales fuentes de vitamina C, son verduras y frutas frescas, especialmente en frutas cítricas, tomates, fresas, vegetales verdes (espinaca, chile, brócoli), piña, guayaba, repollo, melón, papa. En el jugo de limón, naranja, pomelo encontramos alrededor de 50 mg/dl. (10, 8, 5, 6). Después de la cocción, la mayor parte de la pérdida de la vitamina no se debe propiamente a la cocción, sino a la extracción de la vitamina por el agua, que suele tirarse a continuación. (6)

No ha habido manifestaciones clínicas de deficiencia, en infantes con ingestiones de vitamina C proveniente de leche materna o fórmulas infantiles. La concentración de vitamina C en la leche de mujeres bien nutridas varía entre 30 y 80 mg/litro, lo cual aporta por lo menos 20 mg/día a niños que maman 700ml/día.(8)

Los requerimientos diarios varían de un país a otro, según las fuentes bibliográficas consultadas: los comités del Reino Unido y Canadá recomiendan para adultos 40 mg/día; (8) en Estados Unidos se ha recomendado 60 a 120 mg/día. En otro

países como Francia 75 mg/día. (6) Sin embargo, el RDA recomendado en la farmacología es: 60 mg/día de vitamina C. (5, 10, 7, 11)

La Academia Nacional de Ciencias Reserch Council, define el RDA (Dosis Diaria Recomendada), como la concentración esencial de nutrientes considerada adecuada para la salud del cuerpo humano. (18) Estas recomendaciones son los requerimientos mínimos necesarios para prevenir la deficiencia de la Salud Popular.

Para niños mayores de 1 año se ha interpolado cifras entre las recomendadas para infantes y adultos. (8). Mujeres embarazadas 70 mg/día. (10) El metabolismo del ácido ascórbico, difiere en hombres y mujeres, al margen de la edad, y esto probablemente se relaciona con las diferencias sexuales en la masa grasa. En un estudio realizado (11); se concluyo que con las ingestas, actuales recomendadas, los hombres mayores tenían niveles plasmáticos de ácido ascórbico marginales, lo que indica un riesgo de deficiencia. Parece ser que los hombres mayores requieren más del doble de los actuales RDA para mantener este estado de estabilidad.(11) Con lo que se puede decir que se requiere de nuevas evaluaciones en adultos de edad avanzada. Sin olvidar que fumadores y alcohólicos se encuentran en estado de riesgo.(23)

Los requerimientos de la vitamina C se incrementan después de un trauma, durante infecciones y durante períodos de actividad física rigurosa, en estas circunstancias el requerimiento debe ser de 100 a 200 mg/día.(3)

4. FUNCIONES Y ACCION NUTRICIONAL :

Es una vitamina esencial, interviene con las oxidaciones y reducciones biológicas usadas en la respiración celular.(12) Se conoce que interviene en la formación del

colágeno intercelular: importante en el mantenimiento de el funcionamiento de sustancias de unión celular y al mismo tiempo para formación y mantenimiento del colágeno. (18, 3)

Al funcionar como cofactor en diversas reacciones de hidrólisis y amidación, facilita la conversión de algunos residuos de prolina y lisina que se encuentran en el procolágeno, en hidroxiprolina e hidroxina, la oxidación de cadenas laterales de lisina en proteínas, para la síntesis de carnitina, conversión de ácido fólico en ácido folínico, el metabolismo de fármacos y la hidroxilación de dopamina para formar noradrenalina. El ácido ascórbico favorece la actividad de una enzima amidante que se cree participa en el procesamiento de algunas hormonas peptidas.(5, 10, 3)

Además favorece la cicatrización de las heridas, influye en funciones de los leucocitos y se le ha atribuido un papel beneficioso en otras funciones del sistema inmunológico, reacciones alérgicas, y propiedades en la prevención de la formación de nitrosaminas potencialmente carcinógenas.(8, 13)

Otro importante efecto nutricional de la vitamina C es que aumenta la absorción intestinal de hierro inorgánico, cuando los dos nutrientes se ingieren juntos. Esto se debe a la habilidad que tiene de formar quelatos de hierro solubles y por la inhibición de hierro ferroso a férrico.(8, 14)

Su asociación con funciones antioxidantes que pueden ayudar a prevenir el desarrollo de placas arteroscleróticas y cataratas, problemas fisiológicos de gran importancia en las personas mayores, han despertado una renovada atención en la vitamina. (11)

5. DEFICIENCIA:

La deficiencia de la vitamina puede resultar por ingestión insuficiente, por absorción irregular o por un inapropiado metabolismo de la utilización del nutriente.(18) Los síntomas precoces benignos, de la deficiencia de vitamina C son: fátiga, baja de apetito, lentitud, agotamiento e insomnio, irritabilidad, baja resistencia a infecciones. (13)

En infantes la deficiencia de ácido ascórbico, muchas veces causa retardo en el crecimiento y desarrollo; hemorragias en la piel y daño en el desarrollo de huesos y anemia. El lactante es irritable y no tolera que lo toquen debido al dolor.

Aunque el **escorbuto**, en la actualidad ha desaparecido casi completamente según la bibliografía consultada; no puede dejar de mencionarse que es una enfermedad que se conoce desde la antigüedad y ha sido la principal causa de mortalidad entre las tripulaciones de barcos que emprendían largas travesías. Esto dió un significado al desarrollo experimental, de nuestro conocimiento de la vitamina C. (3)

Actualmente el escorbuto es raro en Estados Unidos y otros países y se desarrolla únicamente en pacientes psiquiátricos, alcoholismo, en ancianos que viven solos, enfermedades gastrointestinales, pobreza o por ignorancia nutricional.(14, 10, 5) En infantes el escorbuto ocurre cuando la alimentación es únicamente a base de fórmulas infantiles.

En adultos los síntomas del escorbuto pueden aparecer después de 3 a 5 meses que cesa el consumo de ácido ascórbico.(10, 14) La figura del escorbuto clínico en humanos, esta relacionada con la descomposición general de colágeno intercelular.

La hemorragia es común particularmente en lugares de presión, hemorragias en piel, músculos, articulaciones, mucosa gástrica y órganos mayores. La gingivitis puede convertirse en hemorragia severas, infección y necrosis de caída de los dientes.(3,14, 10)

Los huesos llegan a ser quebradizos y dejan de crecer y las estructuras normales se reemplazan por tejidos conectivos que contienen cartílago calcificado; produciéndose osteoporosis. (10) El esmalte de los dientes y particularmente la dentina cambian de estructura. (3)

La anemia es un signo común en el escorbuto causada por un debilitamiento de la hemotopoyesis. Otros trastornos consisten en falta de fuerzas, hipotensión arterial, pérdida de peso y susceptibilidad a infecciones.(10)

Se cree que la fatiga leve es el primer síntoma de deficiencia de vitamina C. Y como la fatiga es una molestia importante y muy frecuente en pacientes, se recomienda a los médicos que incluyan la deficiencia leve de vitamina C en los diagnósticos diferenciales de escorbuto. Una prueba sencilla, rápida y barata para detectarla consiste en preguntar a los pacientes si consumen fruta, verduras o suplementos vitamínicos.(7)

6. FARMACOLOGIA:

Como ya se ha mencionado la vitamina C o ácido ascórbico, interviene en las oxidaciones y reducciones biológicas usadas en la respiración celular; y es esencial en la prevención y cura del escorbuto, no existiendo ninguna otra sustancia con esta acción.

Por lo que es importante conocer en un sentido más amplio los mecanismos de acción, efectos bioquímicos, la absorción, distribución, la biotransformación, la eliminación, así como el uso terapéutico.

6.1 FARMACODINAMIA

La acción fundamental es la prevención y curación de la avitaminosis C o escorbuto.

La administración de ácido ascórbico o ascorbato de sodio suprime rápidamente los síntomas de escorbuto en el niño y en el adulto, y ya a las 24 horas desaparece la astenia, luego las hemorragias, a la semana las petequias y rápidamente los trastornos de las encías; se normaliza la curación de heridas. En la sangre desaparece la anemia, mientras que el nivel de ácido ascórbico se eleva y normaliza. (10)

La vitamina C es importante en la cura de fracturas en huesos. Las fracturas se curan lentamente en un paciente con deficiencia en vitamina C. También es útil en la curación de heridas.

El Acido Ascórbico es indispensable para el mantenimiento de la integridad de la sustancia intercelular de los tejidos mesenquimáticos. En el escorbuto existe imposibilidad de los tejidos de sostén de producir y mantener el colágeno conectivo, la matriz ósea, la dentina y el cemento intercelular, las células de tejido conectivo continúan produciendo sustancia intercelular líquida y no se forman fibrillas. Lo que explica las alteraciones escorbúticas, incluyendo las hemorragias y mala curación de heridas. (10)

Para la profilaxis de la deficiencia del ácido ascórbico, se recomienda una mejora en la dieta en lugar de tomar suplementos. Para el tratamiento de la deficiencia de vitamina C, se prefieren los suplementos. (2)

6.2 FARMACOCINETICA:

Absorción: Después de la admistración oral, es facilmente absorbido en el tracto gastrointestinal; (10, 15, 21) Se absorbe a nivel del intestino delgado, la absorción se produce por lo menos en las dos terceras partes del intestino, en la mitad proximal. Si existen lesiones en la citada parte del intestino en recomendable administrar dosis más altas. (6)

Se absorbe por medio de un proceso dependiente de energía, (5) la concentración aumenta rápidamente en el plasma; al poco tiempo la concentración es significativamente más alta en los leucocitos y plaquetas que en eritrocitos y el plasma.

Distribución: Una vez absorbido, pasa a la sangre, se distribuye por todos los tejidos, aunque de manera desigual. (6) Las concentraciones de la vitamina en los leucocitos a veces se utiliza para representar a las que hay en los tejidos; ya que son menos sensibles a agotamiento que el plasma.(5)

Las concentraciones más altas se hallan en el hígado, la corteza suprarrenal y la hipófisis; las concentraciones más bajas en músculos y tejido adiposo.(10,6) Las elevadas concentraciones que se encuentran en la corteza suprarrenal disminuyen rápidamente bajo el estrés, lo que parece confirmar la intervención de la vitamina C en la síntesis de corticoesteroides.

Metabolismo: el ácido ascórbico se metaboliza en el hígado. (12)

Excreción: Se excreta especialmente por la orina, donde la concentración máxima es a las 3 a 6 horas después de la administración, la vida media es aproximadamente de 16 horas; (10,12) se excreta además por sudor y las heces.(6)

La vitamina C sufre filtración glomerular y una reabsorción tubular.(10, 6, 7) El umbral renal es de 1,4 mg/100 ml. Cuando el cuerpo está saturado y las concentraciones en sangre exceden el umbral, se excreta sin cambios en la orina. (12)

6.3 TOXICOLOGIA:

El ácido ascórbico es bien tolerado usualmente. No se conoce el cuadro de hipervitaminosis, es una de las sustancias más inocuas que se conoce. (10, 15) Debido a

su alta solubilidad su excreción se ve aumentada cuando las dosis exceden a las de los requerimientos.(24)

Grandes dosis causan diarrea y otros problemas gastrointestinales. La ingestión excesiva puede causar hiperoxaluria (excreción aumentada de oxalatos), la cual se ve aumentada en pacientes con historia previa de cálculos renales de oxalato. (7, 3)

La tolerancia puede inducirse con el uso prolongado de grandes dosis, resultando en síntomas de deficiencia. (15)

Sin embargo, el Dr. Ian Podman y colaboradores de la Universidad de Leicester en Inglaterra realizo un estudio en 30 individuos sanos, a los que se les administro 500 mg/día por un período de 6 semanas. Los resultados demostraron que hubo daño oxidativo a nivel celular aun después que hubo una excreción alta de vitamina C. Los investigadores concluyen que altas dosis de vitamina C pueden causar daño celular; por lo tanto sugieren obtener la mayor parte de vitamina C, de la dieta (ver fuentes) y suplementos de vitamanina C menor a 500 mg/día. (25)

6.4 SUPLEMENTOS:

La vitamina C se encuentra disponible en tabletas convencionales, tabletas efervescentes y masticables; jarabe, polvos, gránulos, polvos, cápsulas, gotas y ampollas, solo o en algunos multivitamínicos.(13)

El así llamado ácido ascórbico, la mayoría de veces no es ácido ascórbico natural sino sintético, las concentraciones de algunas preparaciones hacen énfasis en el contenido de ácido ascórbico natural o vitamina C natural, eso justifica muchas veces su elevado precio.(19)

6.5 VIAS DE ADMINISTRACION E INDICACIONES:

Regularmente se administra por vía oral; en situaciones que evitan la absorción adecuada a partir del tubo digestivo, pueden proporcionarse soluciones por vía parenteral. (5, 10)

Es el tratamiento específico como se ha indicado anteriormente, en la avitaminosis C o escorbuto. Si se trata de un caso de escorbuto grave, conviene iniciar el tratamiento por vía intravenosa 1 g (ampolla) diaria de ascorbato de sodio durante 2 a 3 días, para pasar luego a la vía bucal, 500 mg a 1 g (una tableta) de ácido ascórbico. El tratamiento debe proseguir hasta la desaparición de los síntomas, unos 10 días, pasando luego a dosis de 250 a 500 mg diarios por vía bucal hasta curación completa.(10)

Se ha utilizado el ácido ascórbico en la metahemoglobinemia, los resultados son satisfactorios, aunque inferiores a los obtenidos con el azul de metileno. (10, 5)

Muchos doctores recomiendan a las mujeres embarazadas tomar suplementos de vitaminas y minerales, especialmente a aquellas mujeres con una dieta inadecuada o aquellas en categoría de riesgo. Recomiendan tomar aproximadamente un incremento del 30 % de vitamina C en mujeres embarazadas.(21) Durante períodos pos operatorios o heridas superficiales, los suplementos de vitamina C contribuyen a la prevención de infecciones y promover la reparación de la piel. (13)

Otras Indicaciones:

La ingestión de vitamina C a una dosis de 1 a 4 gramos al día, ha proporcionado un significado acortamiento en el período de la enfermedad y aliviar los síntomas de *resfrío común*; existen pocos estudios clínicos que ofrecen soporte a esta hipótesis, sin embargo su uso dentro de la población ha sido extenso. (10, 3)

El Dr. Gabe Mirkin, en su artículo titulado “La vitamina C alivia los síntomas de la gripe común”; dice que 21 estudios de placebo-control han probado que más de 1 g de

vitamina C al día. ayuda a prevenir la gripe común reduciendo en un promedio de 23% los síntomas.(25)

7. ESTABILIDAD DEL ACIDO ASCORBICO:

La vitamina C es sensible al calor, luz y oxígeno. Es estable en medio seco pero se oxida fácilmente en solución acuosa en presencia del aire. Esta oxidación es acelerada por calor, luz, álcalis, enzimas oxidativas y trazas de cobre, y hierro. (3, 13) El ácido ascórbico es más estable en medio ácido, por su facilidad de oxidarse actúa como un potente reductor.

La oxidación o deshidrogenación se realiza transformándose en *ácido dehidroascórbico* este retiene la actividad biológica del ácido ascórbico. En medio alcalino, la transformación procede más allá y el ácido dehidroascórbico se hidroliza dando *ácido dicetogulónico*, que es biológicamente inactivo. Esta transformación es la responsable de la pérdida de vitamina C. (10)

Debido a su relativa inestabilidad, el ácido ascórbico se pierde fácilmente durante la cocción de los alimentos si no se toman precauciones simples para evitar la aireación. Por otra parte, debido a su gran solubilidad en agua, la vitamina C se pierde al descartar el agua de cocción. (3)

Durante el almacenamiento de frutas y vegetales frescos, se pierde progresivamente su actividad. Las papas por ejemplo cuando son almacenadas a temperatura ambiente pierden aproximadamente el 15 % del contenido total en un mes, peladas y hervidas se destruye el 50 % de vitamina total. (13, 3)

En jugo de naranja y bebidas similares, la vitamina C puede perderse de 10 al 95 %, mientras permanecen almacenados, dependiendo de la duración y temperatura de almacenamiento y del material de empaque. (8) Sin embargo, el uso de ácido ascórbico en jugos de fruta y la fabricación de bebidas se ha discutido junto con una recopilación de algunos problemas que pueden surgir (inestabilidad, adición excesiva). En vista de los requerimientos de vitamina C en humanos, los jugos de fruta ofrecen una manera de asegurar el RDA; esto es especialmente importante en niños y pacientes de edad avanzada. (16)

En los preparados utilizados en terapéutica, el ácido ascórbico se utiliza generalmente en preparados sólidos o bien disueltos en propilenglicol, para los inyectables se emplea ascorbato de sodio en solución acuosa bajo atmósfera de hidrógeno, con lo que son más estables. (10)

Una revisión de la compatibilidad y estabilidad de componentes de nutrición parenteral cuando se realizan mezclas en contenedores de uno ó dos litros. Demuestra que el ácido ascórbico, es uno de los componentes menos estables; su inestabilidad depende de un número de factores interrelacionados (oxígeno disuelto, agentes catalíticos). Una segunda fase de la degradación ocurre debido a la penetración de oxígeno a través del envase plástico, la degradación puede ocurrir de 2.0 a 2.5 mg por hora a temperatura ambiente. (15)

Conservación: Preservar a temperatura ambiente de ser posible en frío, preferiblemente entre 15 y 30 °C y en seco, particularmente después de abierto el contenedor. No exponer a la luz solar y contacto con iones metálicos de hierro y cobre. (17, 21)

8. PRODUCCION INDUSTRIAL:

La síntesis de ácido ascórbico se realizó en 1933 por Reichstein y su equipo, aunque la estructura química de la vitamina fue precisada en 1932 por Haworth, el cual junto con Szent-Györgyi, propuso para ella el nombre de ácido ascórbico. (6, 13)

Actualmente la síntesis se realiza a partir de productos naturales o a nivel industrial por síntesis biotecnológica. La materia prima para la producción del ácido ascórbico es el sorbitol, una hexosa presente en diversas frutas pero que se obtiene industrialmente por hidrogenación de la glucosa.(3, 13)

ANEXO I I

PRODUCTO "A"

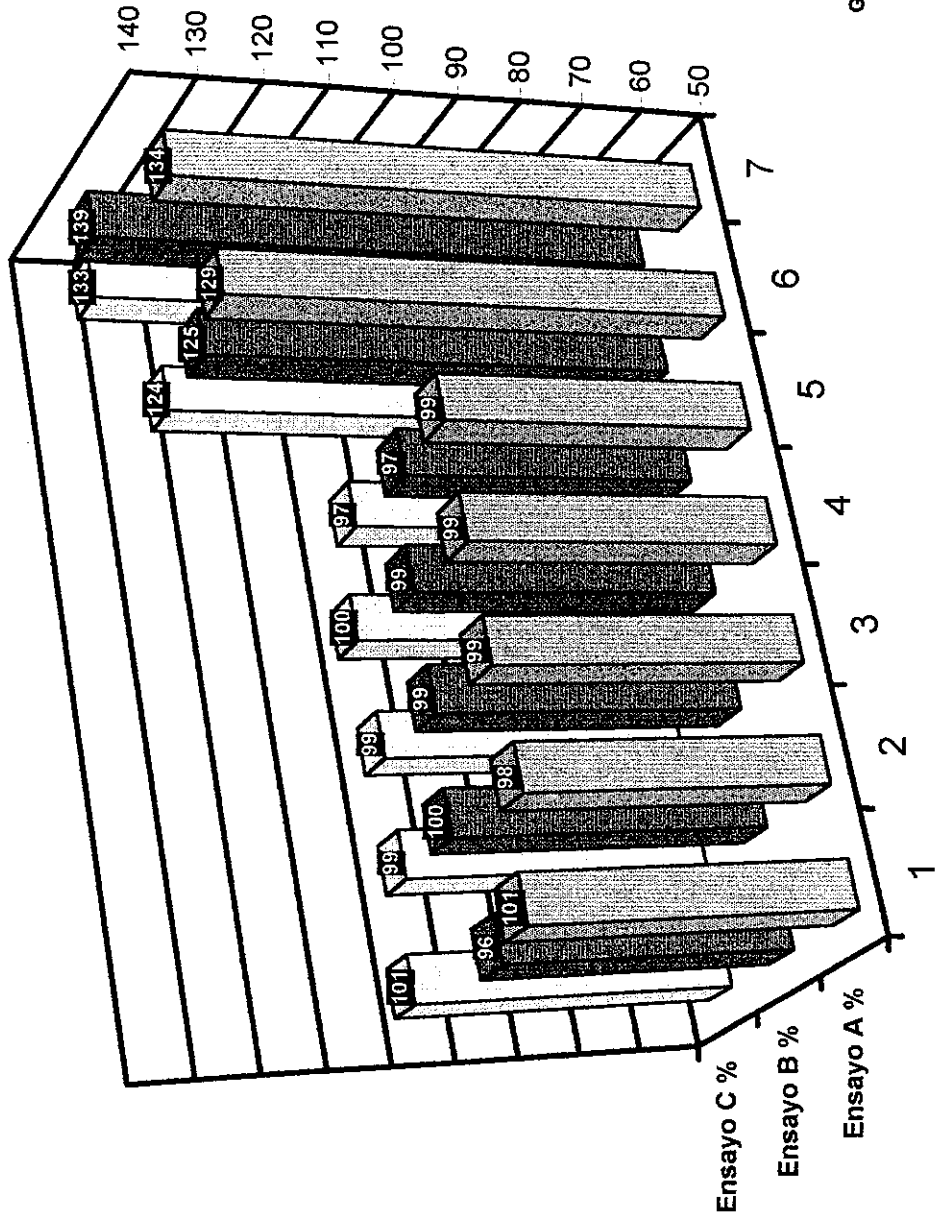
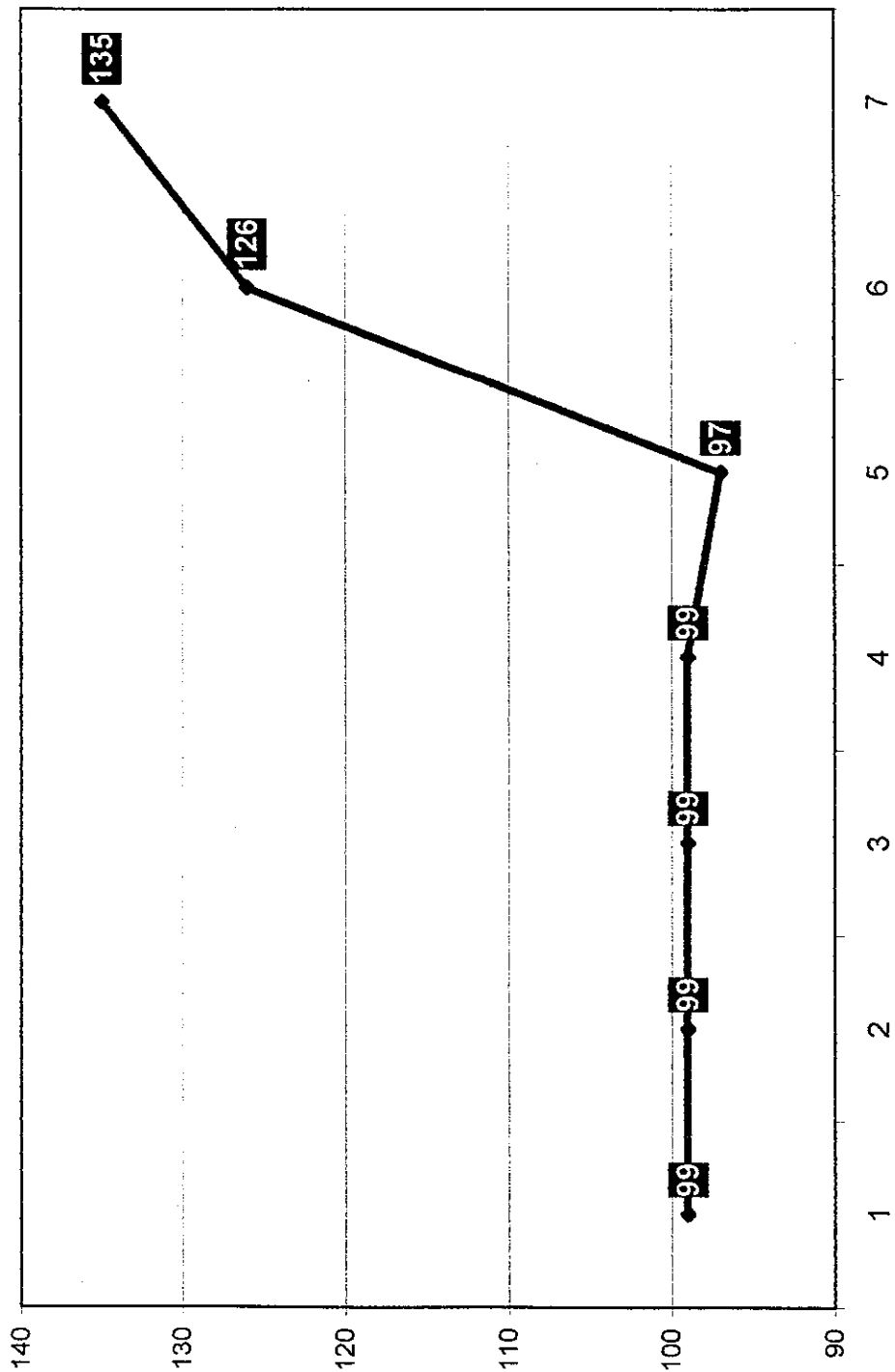


GRAFICO No.1

Ensayo A %
 Ensayo B %
 Ensayo C %

Producto "A" (MEDIA %)



PRODUCTO "B"

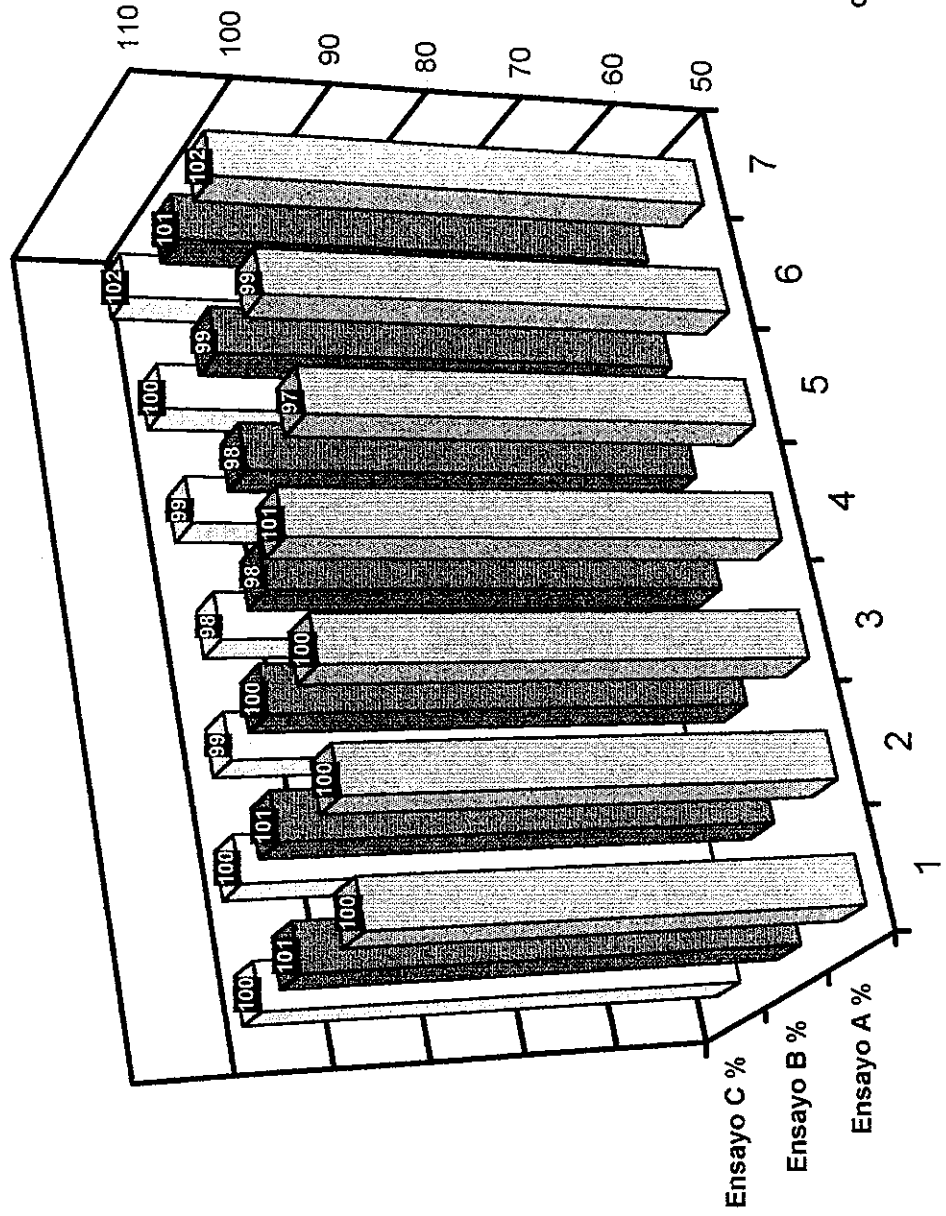


GRAFICO No.2

□ Ensayo A % ■ Ensayo B % □ Ensayo C %

Producto "B" (MEDIA %)

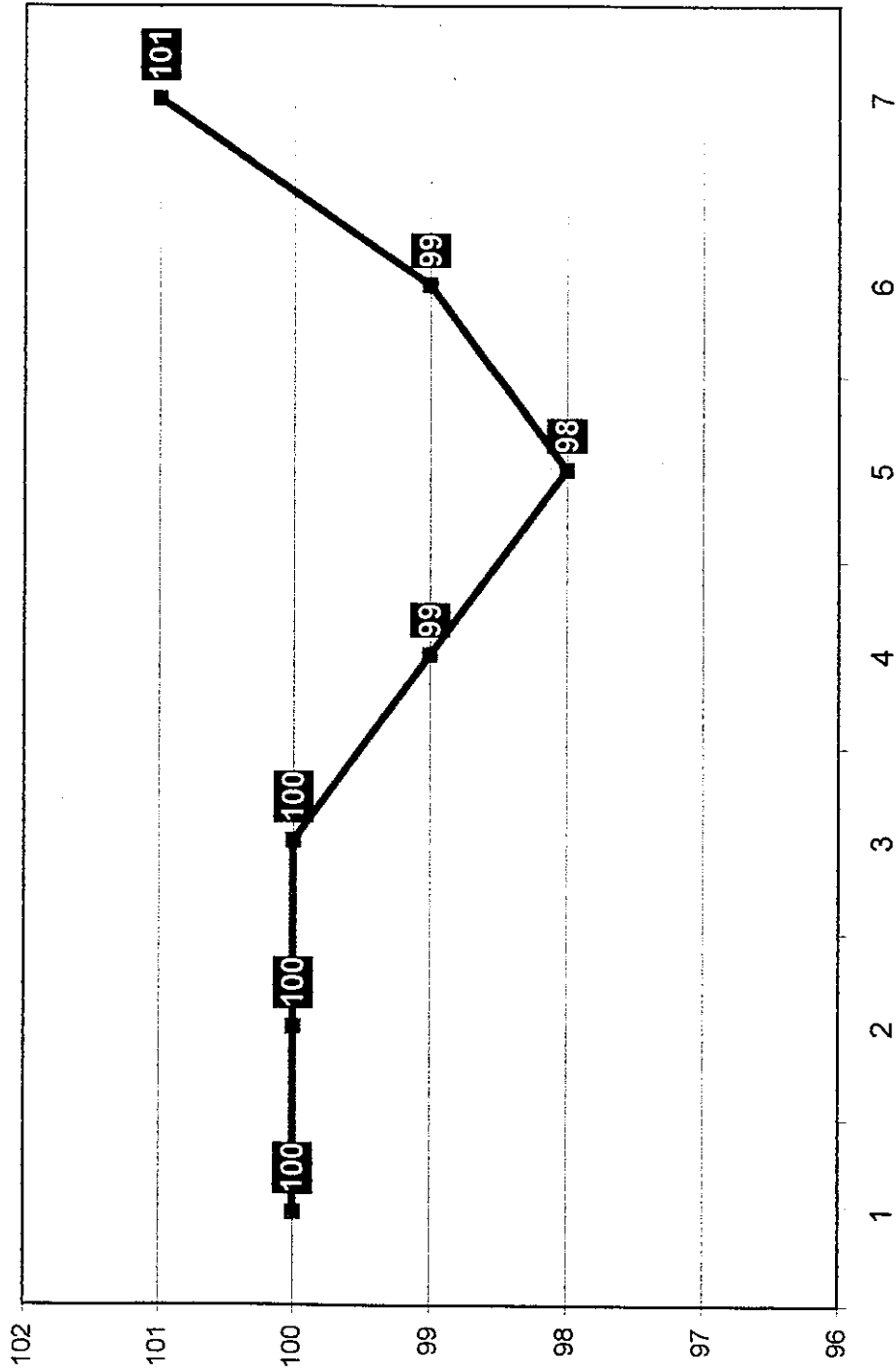


Grafico No. 2 -A-

■ Producto B

PRODUCTO "C"

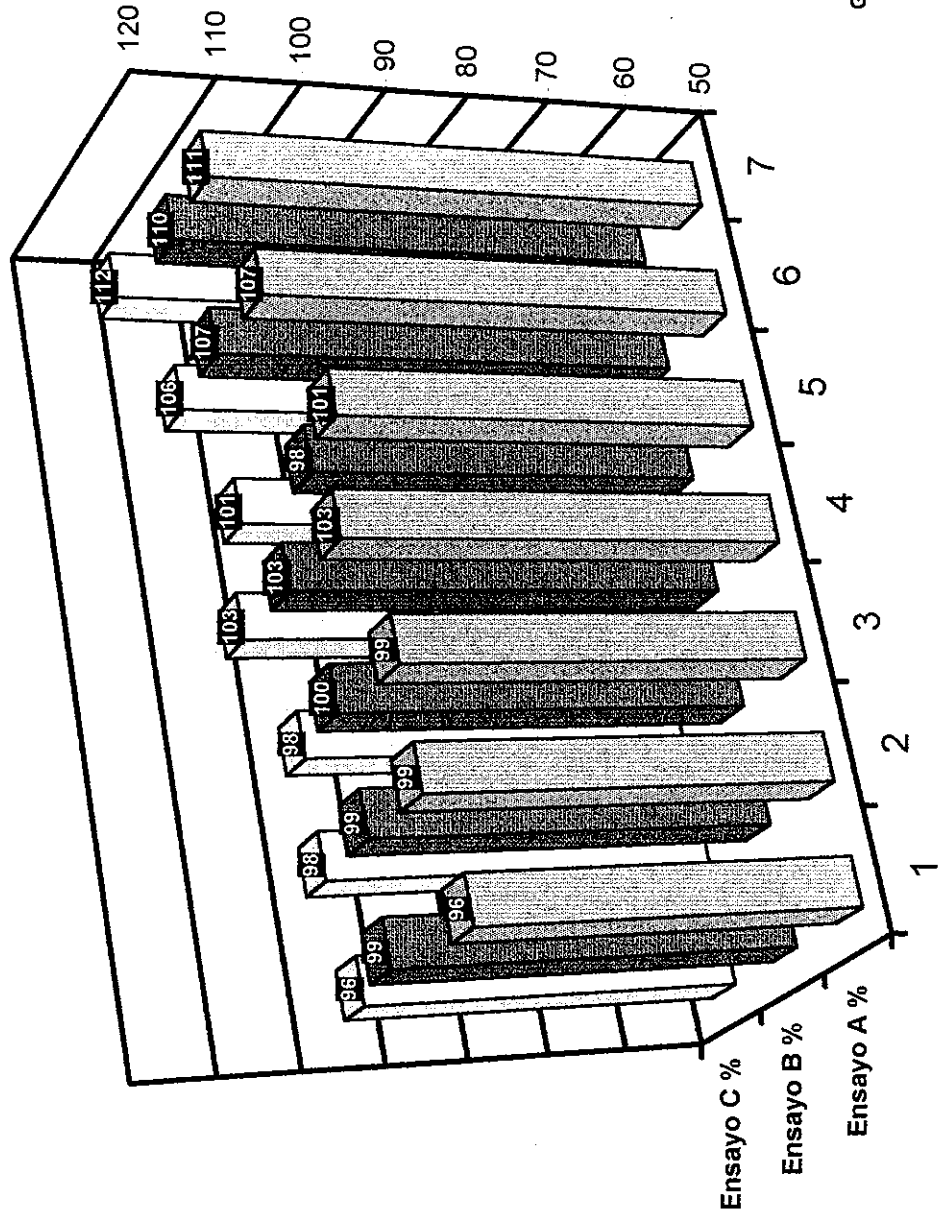


GRAFICO No.3

□ Ensayo A % ■ Ensayo B % □ Ensayo C %

Producto "C" (MEDIA %)

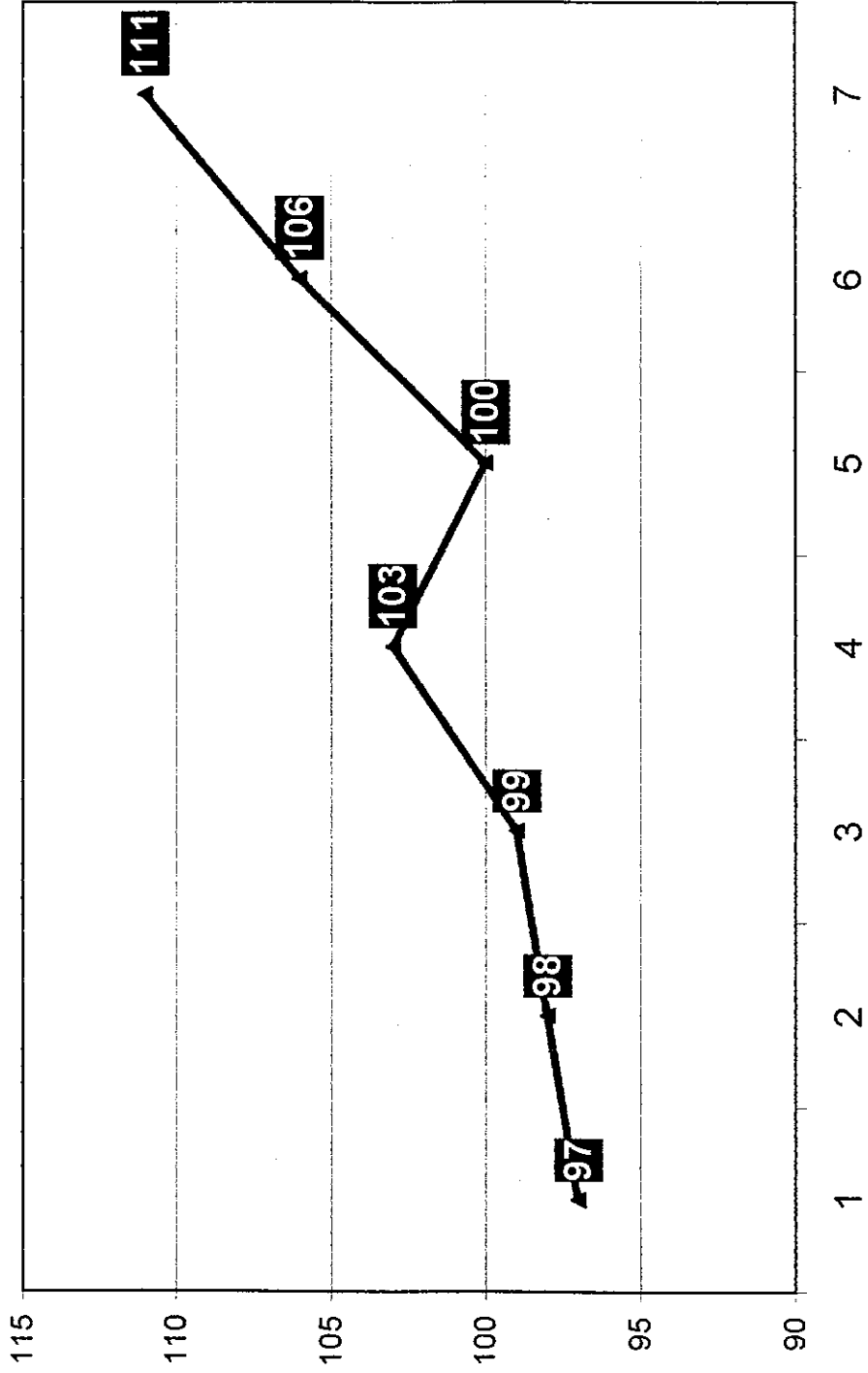


Grafico No. 3 -A-

Producto C

PRODUCTO "D"

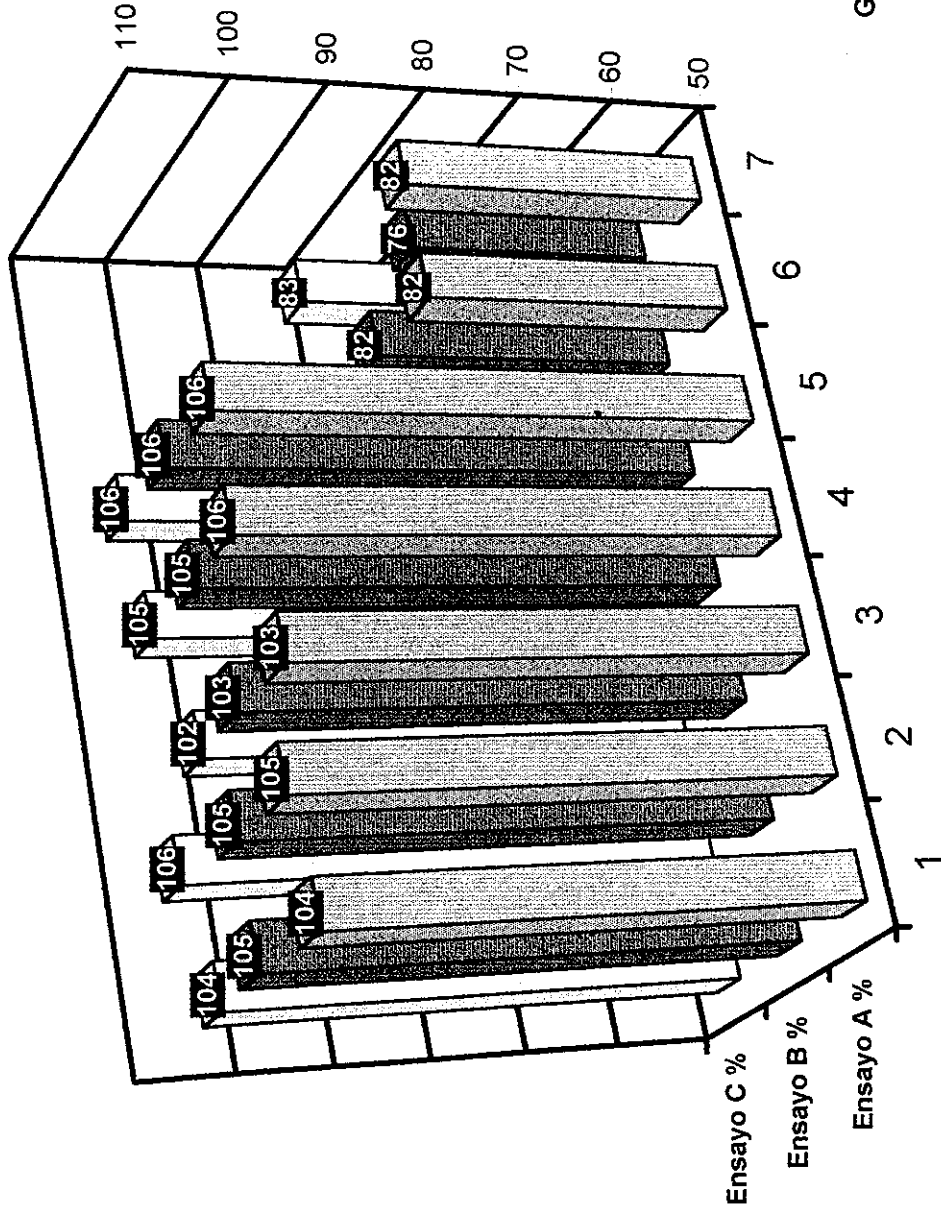


GRAFICO No.4

□ Ensayo A % ■ Ensayo B % ▤ Ensayo C %

Producto "D" (MEDIA %)

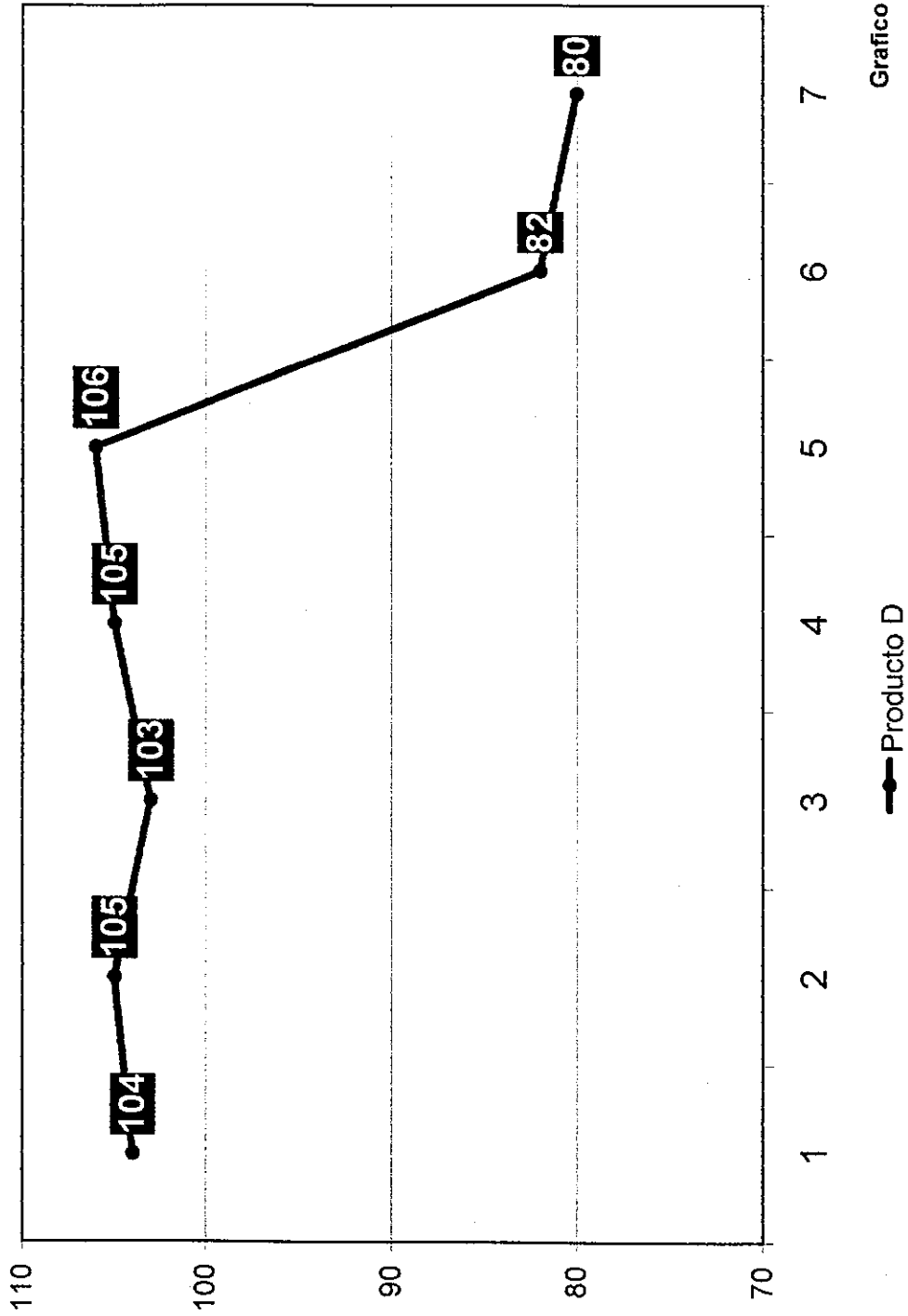


Grafico No. 4 -A-

PRODUCTO "E"

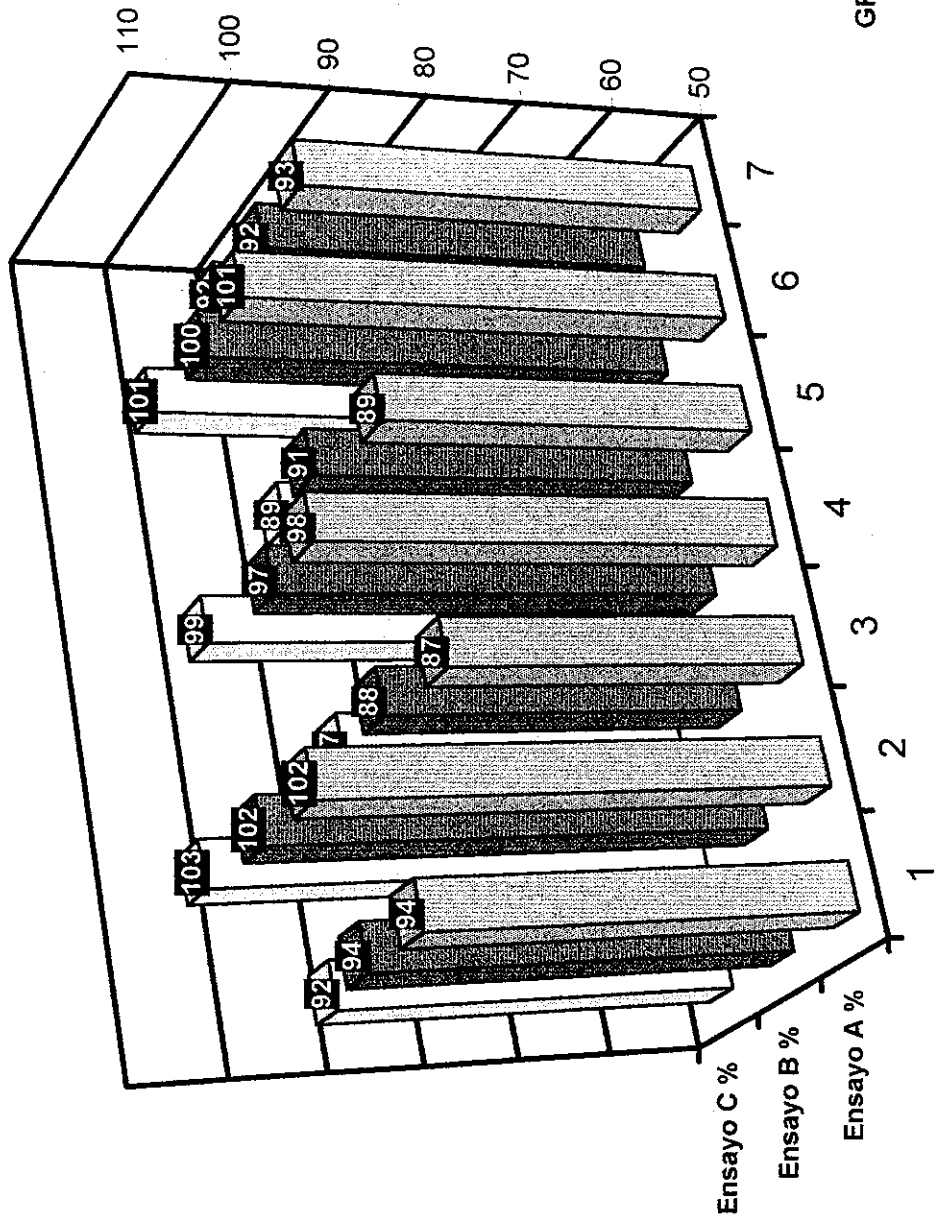


GRAFICO No.5

Ensayo A %
 Ensayo B %
 Ensayo C %

Producto "E" (MEDIA %)

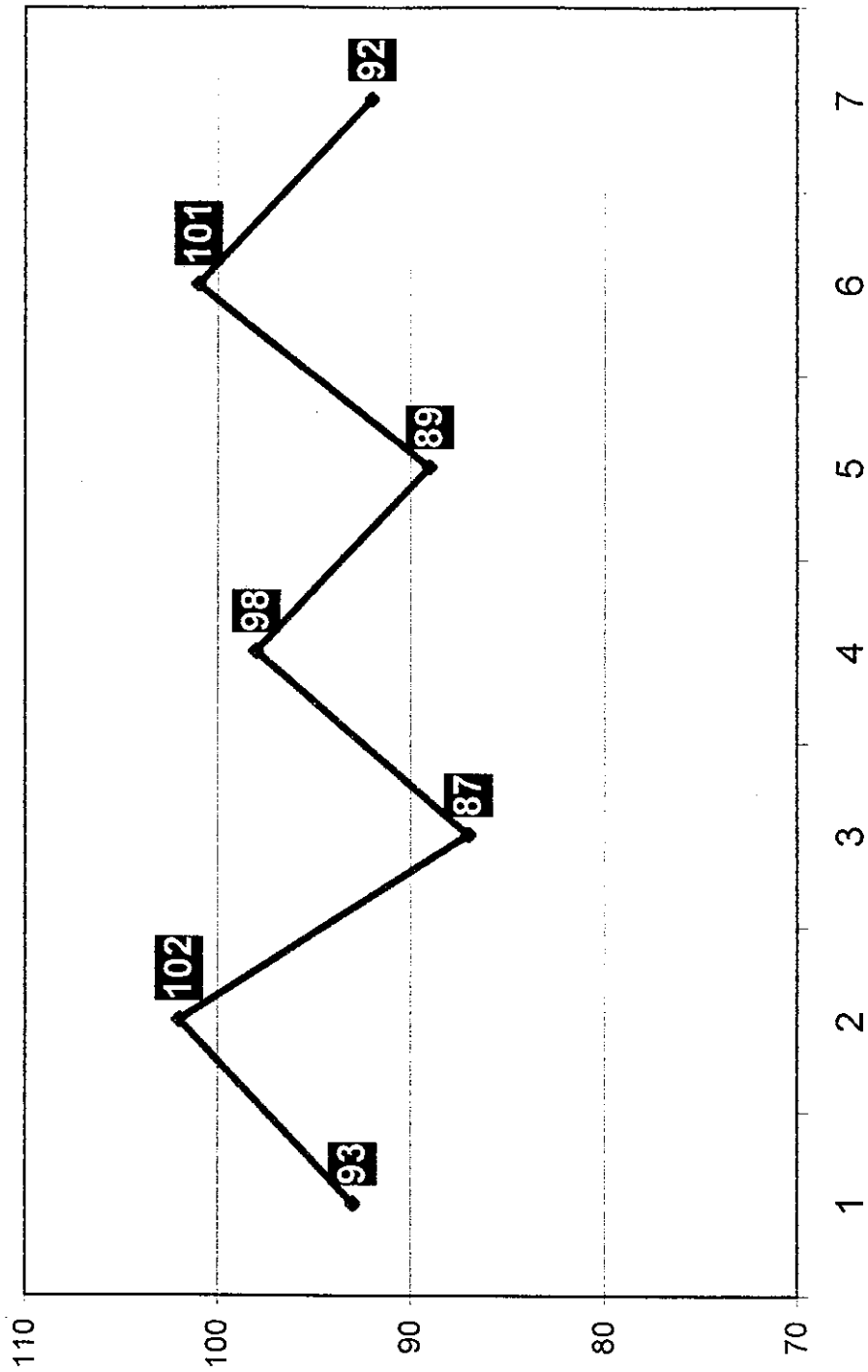


Grafico No. 5 -A-

Producto E

PRODUCTO "F"

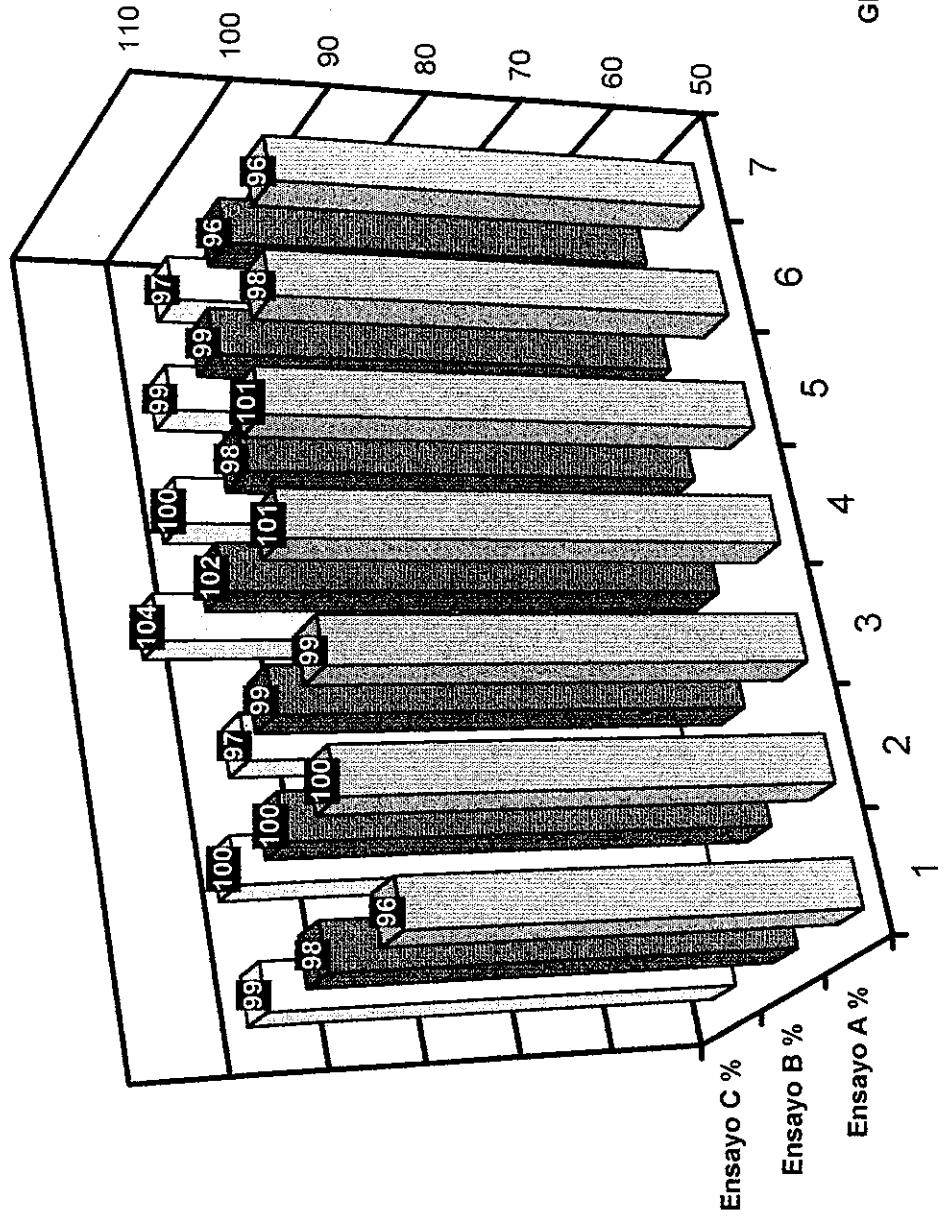


GRAFICO No.6

□ Ensayo A % ■ Ensayo B % □ Ensayo C %

Producto "F" (MEDIA %)

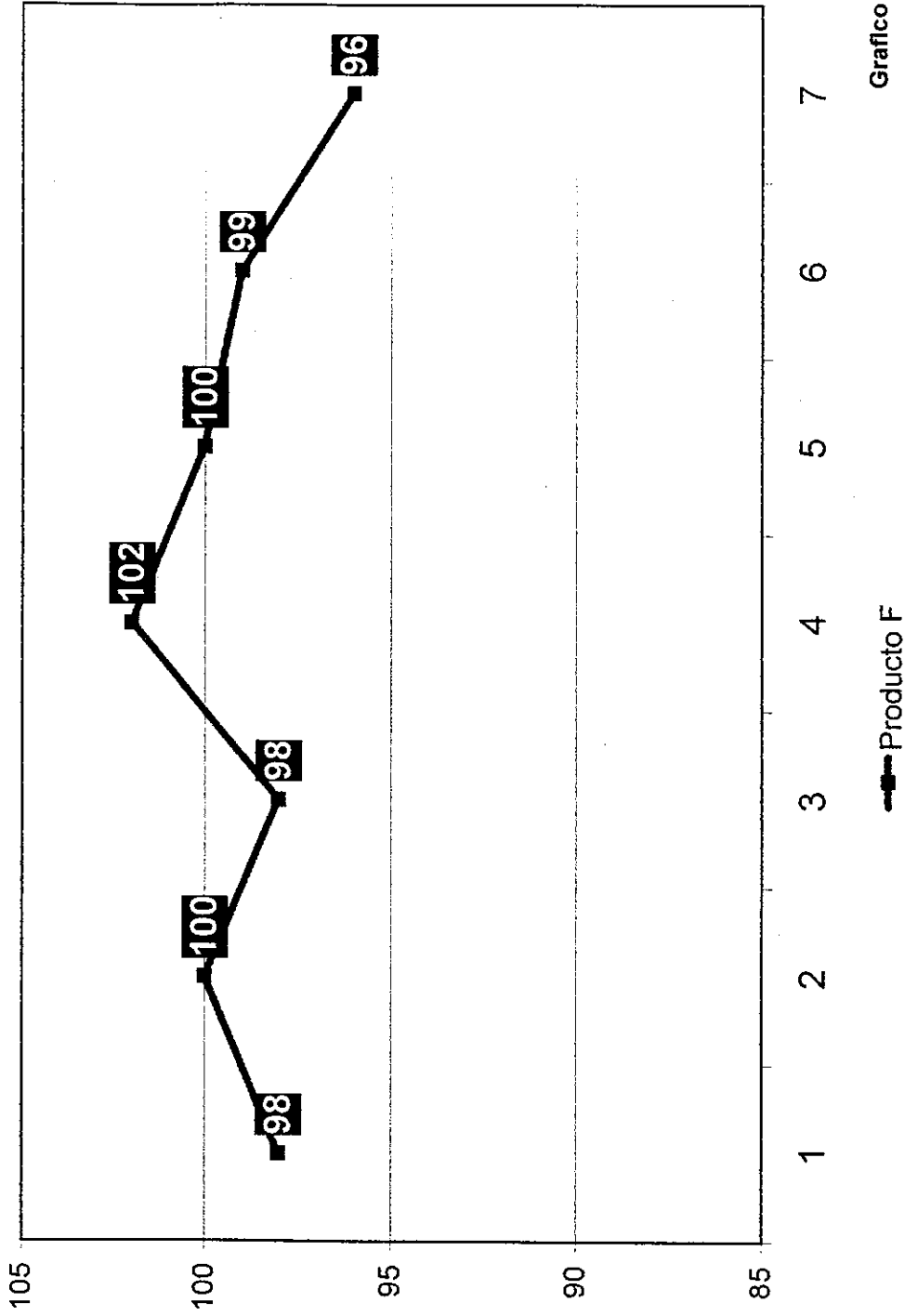


Grafico No. 6 -A-

PRODUCTO "G"

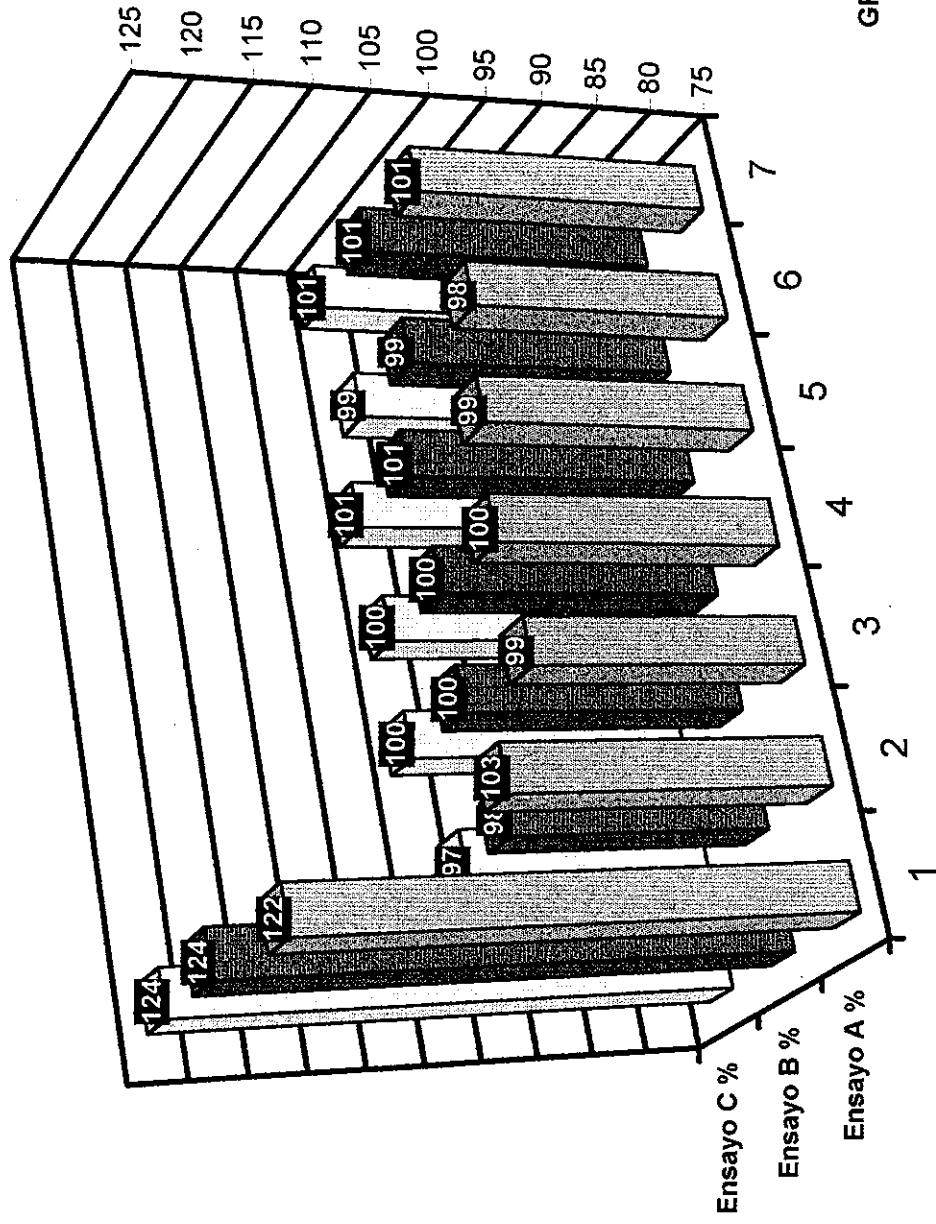


GRAFICO No.7

Ensayo A %
 Ensayo B %
 Ensayo C %

Producto "G" (MEDIA %)

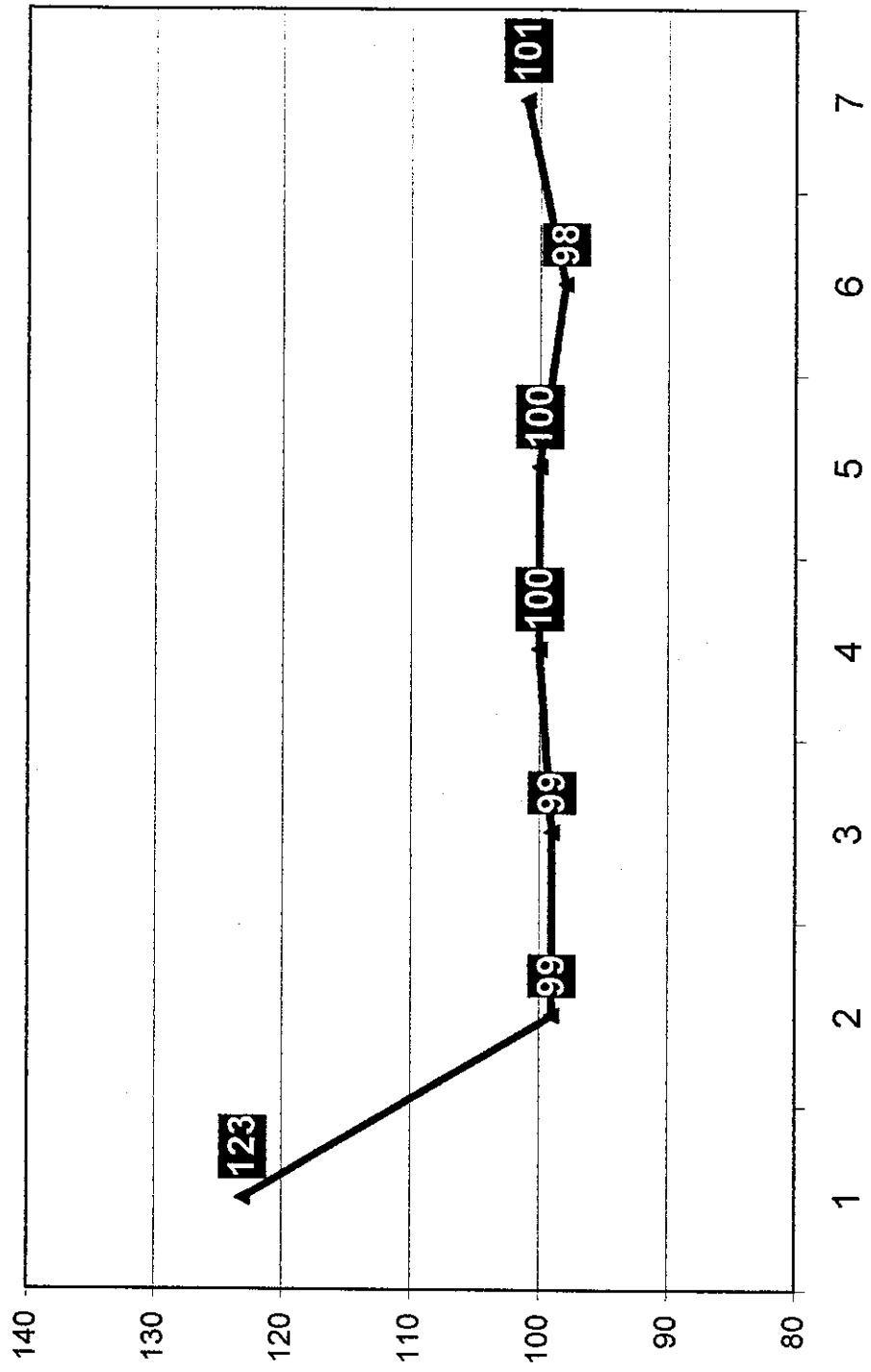
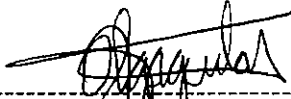
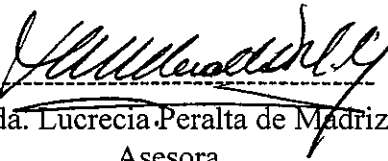


Grafico No. 7 -A-

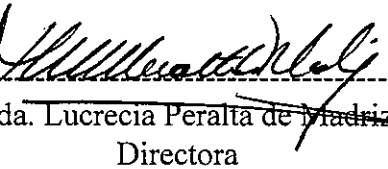
Producto G



Olga Leticia Aguilar Monterroso
Autora



Licda. Lucrecia Peralta de Madriz
Asesora



Licda. Lucrecia Peralta de Madriz
Directora



Licda. Hada Marieta Alvarado Beteta
Decana