

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

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ESTABILIDAD ACELERADA DE
SOLUCIONES PARA LA TERAPIA DE REHIDRATACION ORAL A BASE
DE DEXTROSA, EN ENVASES DE VIDRIO Y EN ENVASES DE
POLIETILENO.**

Informe de tesis

Presentado por:

Jéssica María Herrera Ocheita

**Para optar al título de
QUIMICA FARMACEUTICA**

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

Guatemala, junio de 2001

D2
06
+(2148)

JUNTA DIRECTIVA

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

- DECANA:** Licda. Hada Marieta Alvarado Beteta
- SECRETARIO:** Lic. Oscar Federico Nave Herrera
- VOCAL I:** Dr. Oscar Manuel Cobar Pinto
- VOCAL II:** Dr. Ruben Dariel Velázquez Miranda
- VOCAL III:** Dr. Federico Adolfo Richter Martínez
- VOCAL IV:** Br. Cesar Alfredo Flores López
- VOCAL V:** Br. Manuel Aníbal Leal Gómez

AGRADECIMIENTOS

A Dios:

Por haberme dado la oportunidad de crecer tanto espiritualmente como intelectualmente.

A mis padres:

Por darle la formación necesaria para mi futuro.

A mi esposo:

Por ser un apoyo y un compañero en mi vida.

A mi asesor:

Por ser un ejemplo a seguir.

INDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. ANTECEDENTES	3
4. JUSTIFICACIONES	6
5. OBJETIVOS	7
6. HIPÓTESIS	8
7. MATERIALES Y METODOS	9
8. RESULTADOS	12
9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	26
10. CONCLUSIONES	27
11. RECOMENDACIONES	28
12. BIBLIOGRAFÍA	29
13. ANEXOS	30
13.1 Anexo 1	31
13.2 Anexo 2	32

1. RESUMEN

El rápido desarrollo que tiene el estudio de las preparaciones farmacéuticas genera interés cada vez más creciente en la problemática de la ESTABILIDAD. Esta, es definida como el período de tiempo durante el cual un producto retiene, dentro de ciertos límites especificados, las mismas propiedades y características que poseía al momento de su manufacturación.

En este estudio se escogieron al azar dos marcas comercializadas en Guatemala de soluciones de rehidratación oral a base de Dextrosa; la primera en envase de vidrio y la segunda en envase de polietileno; conteniendo las siguientes características: la misma fórmula, mismo mes de fabricación, diferente fecha de expiración. Realizándose un estudio de estabilidad acelerada y a largo plazo para determinar el 5-hidroximetilfurfural (5-HMF) como molécula de degradación de la dextrosa.

Las muestras en estudio se almacenaron a temperaturas de: 37°, 45°, 60° C y temperatura ambiente; las cuales se sometieron a los siguientes ensayos: Determinación de 5-hidroximetilfurfural (5-HMF) y sustancias relacionadas, pH, color y apariencia de la solución al inicio del estudio y a los intervalos indicados para cada temperatura.

El objetivo del estudio fue determinar si ambos tipos de envases cumplen con los valores descritos por la USP XXIII para la "Determinación de 5-HMF y Sustancias Relacionadas".

De acuerdo con lo anterior, se observó que a mayor temperatura y menor tiempo de exposición, ocurrió una degradación más rápida a temperaturas más altas, de modo que en los ensayos se encontraron valores de absorbancia de 5-hidroximetilfurfural más altos, mayor coloración en ambos tipos de envase sin sobrepasar los límites de las especificaciones. Los envases de polietileno mostraron valores más pequeños de 5-hidroximetilfurfural como metabolito de degradación.

2. INTRODUCCIÓN.

De acuerdo a la revisión efectuada, se encontró información referente al tema de estabilidad de los productos farmacéuticos, enfocándose la mayoría en la actividad de los componentes y su degradación, los excipientes, el proceso de elaboración, etc. Aunque en muchos estudios se evaluaron aspectos intrínsecos de la estabilidad de soluciones para la rehidratación oral, es importante realizar estudios sobre el efecto que los distintos tipos de envases producen en las soluciones y cómo afecta este aspecto a la vida útil del producto farmacéutico.

Mediante el presente estudio, se evaluó la estabilidad de las soluciones para la terapia de rehidratación oral en solución en envases de vidrio y de polietileno escogidas entre las que se comercializan en Guatemala, con el propósito de determinar si cumplen con los ensayos de la farmacopea de los Estados Unidos USP XXIII; para la "Determinación de 5-hidroximetilfurfural (5-HMF) y Sustancias Relacionadas", pH y color (2).

Las muestras de las soluciones de vidrio y polietileno se sometieron a un estudio de estabilidad acelerada y a temperatura ambiente para determinar en cual de los dos tipos de envase se produce mayor absorbancia del 5-hidroximetilfurfural, producto principal de la degradación de la dextrosa, en función del tiempo a una temperatura constante (25°, 37°, 45° y 60°C) en los dos tipos de envase.

3. ANTECEDENTES

A continuación se presentan tres definiciones que se consideran básicas en el tema de estabilidad.

1. En la Farmacia Práctica de Remington, 1987, la estabilidad de un producto farmacéutico se define como la capacidad de una fórmula en particular en un sistema específico de envase-cierre para mantener dentro de sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas (3).
2. Ponce D'León LF, 1990, menciona que un medicamento preparado tiene una VIDA DE ANAQUEL limitada, la cual depende de las características físicas, químicas, fisicoquímicas y microbiológicas (1).
3. El Dr. T.D Whittet considera para su análisis, todos aquellos factores que pueden provocar una reducción en la eficacia o un aumento en la toxicidad del medicamento, lo cual puede no ser debido estrictamente a cambios de tipo químico (4).

La USP reconoce 5 tipos de estabilidad:

1. Química
2. Física
3. Microbiológica
4. Terapéutica
5. Toxicológica (1).

Los factores físicos como el calor, luz y humedad pueden desencadenar reacciones químicas aceleradas (5).

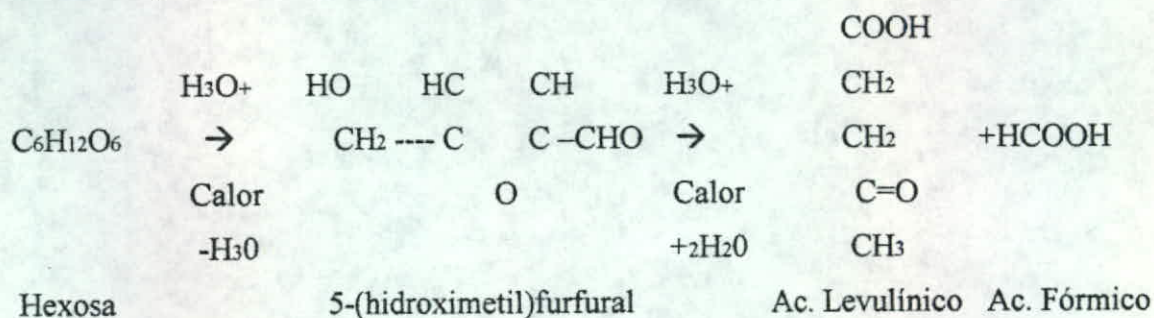
La influencia de la temperatura y las reacciones que ésta produce permite predecir con bastante exactitud la vida útil del medicamento en condiciones normales de almacenamiento. Arrhenius fue el primero en explicar la dependencia de la temperatura en la velocidad de reacción y postuló la existencia de una barrera energética entre reactivos y productos (6).

Se trabaja desde principios de siglo en el tema de estabilidad y la estabilización de los medicamentos, los adelantos más notables datan de 1940 a 1950 (6).

En 1964 el Dr. T.D. Whittet analizó el término estabilidad, aplicado a un medicamento como a las propiedades que tiene el producto de retener sus características originales. De acuerdo con su experiencia, el deterioro es frecuentemente manifestado por alteraciones en el producto, las cuales pueden ser detectadas por los sentidos y deberse a un sinnúmero de reacciones de tipo químico y activo, a los auxiliares o excipientes, al excipiente de envase, y al crecimiento de microorganismos. También pueden verse afectados por factores como las condiciones de transporte y el almacenamiento de los medicamentos (6).

La degradación térmica de las soluciones de glucosa corresponde a un proceso general de catálisis ácida-básica, cuya velocidad depende de la concentración de sustrato (7). En este caso se determina la energía de activación mediante las constantes de velocidad, medidas de manera gráfica a partir de la pendiente de las líneas rectas. También se estudia la cinética de degradación de la glucosa en solución ácida, para lo cual se mide la velocidad inicial de formación de 5-hidroximetilfurfural (5).

REYNOLDS, J. 1989, reporta el estudio sobre degradación de la dextrosa en calor de esterilización. Menciona que el 5-hidroximetilfurfural se identifica como un producto de la descomposición de la dextrosa en solución, después de un calentamiento prolongado. También se han identificado dos ácidos, el ácido 5- hidroximetilfuroico y el ácido furan-2,5-dicarboxílico, en adición al mayor producto de descomposición que es el 5-hidroximetilfuraldehído (5-HMF), en soluciones de dextrosa después del proceso de esterilización por autoclave (8).



Enríquez Paiz, R., tesis Facultad de CC. QQ. y Farmacia: USAC, mayo de 1993, determinó que había un aumento en la concentración de 5-HMF con el incremento de temperatura y tiempo de esterilización a la cual se sometió el producto, sin sobrepasar los límites establecidos por la USP (9). Llerena Quan, AL., Tesis Facultad CC. QQ. y Farmacia:

USAC, junio 1995, evaluó la estabilidad de dextrosa al 5%, encontró un aumento en la concentración de 5-HMF como producto de degradación determinándolo con parámetros fisicoquímicos, sin sobrepasar los límites, recomienda efectuar un estudio comparativo de la misma solución en diferentes tamaños y tipos de envases (6).

Los estados de coloración de la dextrosa pueden ser debidos a impurezas, tal como el ácido levulínico y el hidroximetilfurfural. Los experimentos de Englis y Hanahan, indican que muestras puras de dextrosa desarrollan color cuando se calientan al igual que soluciones en presencia de buffer de fosfato a pH inicial de 6.4 a 6.6 que han sido autoclaveadas (9).

La determinación cuantitativa del 5-hidroximetilfurfural fue estudiada por Troje, quien describe tres métodos diferentes:

1. *Colorimétrico*, utilizan la reacción de Fehe's como resorcinol y ácido hidroclorehídrico y comparación con estándares conocidos.
2. *Gravimétrico*, el hidroximetilfurfural se usa un duplicado con pologlicinol y el pologlúcido es pesado.
3. *Tritimétrico*, el hidroximetilfurfural se trata con exceso de solución alcalina de yodo, y después de la acidificación el exceso de yodo se determina como estándar de solución de tiosulfato. (10)

Por otro lado, Schou y Abilfgaar encontraron que el 5-hidroximetilfurfural muestra una banda de absorción ultravioleta, con un máximo de longitud de onda de 284 nm (10).

4. JUSTIFICACIONES.

Las soluciones de rehidratación oral a base de dextrosa, como todo producto farmacéutico deben de cumplir con todos los requisitos de identidad y estabilidad química durante el tiempo de vida útil. Por lo tanto, es importante evaluar la estabilidad de estos preparados en dos diferentes sistemas de envase-cierre y determinar cuál de los dos conserva su estabilidad química, durante mayor tiempo.

El someterlos a temperaturas de esterilización, puede acelerar la formación de metabolitos como el 5-hidroximetilfurfural (5-HMF), esto afecta a la composición de la fórmula y la estabilidad de los demás ingredientes que se encuentran en la mezcla.

5. OBJETIVOS.

5.1 OBJETIVO GENERAL.

Realizar un estudio de estabilidad de soluciones de rehidratación oral a base de dextrosa en envases de vidrio y envases de polietileno a temperaturas 25°, 37°, 45° y 60° centígrados, para determinar la formación de 5-hidroximetilfurfural (5.HMF).

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Determinar si cumplen con el ensayo de "Determinación de 5-hidroximetilfurfural (5-HMF) y Sustancias Relacionadas" de la farmacopea de los Estados Unidos USP XXIII.
- Determinar cuál de los dos tipos de envase son más susceptibles a la formación de 5-HMF.

6. HIPÓTESIS.

Las soluciones utilizadas para la terapia de rehidratación oral en solución a base de dextrosa envasados en vidrio y polietileno, cumplen con los valores descritos por la USP para el ensayo de la "Determinación de 5-hidroximetilfurfural (5-HMF) y Sustancias Relacionadas".

7. MATERIALES Y MÉTODOS.

7.1 UNIVERSO DE TRABAJO.

Estudio de estabilidad acelerada y envejecimiento natural a largo plazo sobre soluciones para la rehidratación oral a base de dextrosa, que se comercializan en Guatemala.

7.1.1 MEDIOS.

7.1.1.1 RECURSOS HUMANOS:

Autora: Br. Jéssica María Herrera

Asesor: Lic. Rolando López G.

7.1.1.2 RECURSOS MATERIALES.

7.1.1.2.1 Bibliotecas

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, LUCAM,
CEGIMED.

7.1.1.2.2 Equipo y materiales de laboratorio.

Espectrofotómetro UV/VIS, agitador magnético.

Beakers, pipeta volumétrica de 20 cc, celdas de cuarzo de 1
cm.

7.2 PROCEDIMIENTO Y TÉCNICAS

7.2.1 Procedimiento:

7.2.1.1 Revisión bibliográfica

7.2.1.2 Obtención de las muestras de solución de rehidratación oral a base de dextrosa en envases de vidrio y polietileno.

7.2.1.3 Estudio de estabilidad acelerada y no acelerada.

7.2.1.4 Análisis físico y determinación de 5-hidroximetilfurfural (5-HMF) Y sustancias relacionadas USP XXIII, por método espectrofotométrico.

7.2.1.5 Tabulación de datos.

7.2.1.6 Graficar los valores obtenidos de absorbancia a diferentes tiempos y temperaturas en cada tipo de envase.

7.2.1.7 Comparación de las distintas gráficas de los dos tipos de envases.

7.2.1.8 Análisis de resultados.

7.2.2 Técnicas.

7.2.2.1 *Determinación de 5-hidroximetilfurfural y sustancias relacionadas (USP XXIII)*. Diluir un volumen de muestra equivalente 1 gramo de $C_6H_{12}O_6$ a 250ml con agua. Determinar la absorbancia de esta solución en celdas de 1 cm. a 284 nm, usar como blanco agua. La absorbancia no debe ser mayor de 0.25 (2).

7.2.2.2 Estabilidad:

Se dividieron en cuatro grupos, y se sometieron a diferentes condiciones, como se observa en la siguiente tabla:

GRUPO No.	TEMPERATURA °C	Tiempo Total de Evaluación (meses)	Intervalo de Análisis Físicoquímico (días)
1	Ambiente (25°C)	3	30
2	37	3	30
3	45	2	20
4	60	1	10

El análisis físicoquímico se llevó a cabo al tiempo 0 y en los intervalos establecidos.

- Tiempo Cero:

Análisis organoléptico: color y apariencia.

Cualitativos: pH = 3.5 - 6.5 (2).

Cuantitativos:

Determinación de 5-HMF y sustancias relacionadas (2).

- Cada intervalo de tiempo (días):

Análisis organoléptico: color y apariencia.

Cualitativos: pH = 3.5 - 6.5 (2).

Cuantitativos:

Determinación de 5-HMF y sustancias relacionadas (2).

Para evaluar la estabilidad del preparado, se midieron las absorbancias a 284 nm de cada muestra de vidrio y plástico a los tiempos correspondientes y así

con todos los datos tabulados se construyeron gráficas de cada envase y para cada temperatura y se compararon para determinar la diferencia de las rectas a temperatura ambiente y con las otras tres temperaturas.

7.3 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.

Se escogieron al azar dos marcas de soluciones a base de dextrosa de las 7 comercializadas en Guatemala. La primera envasada en vidrio y la segunda envasada en polietileno. Luego se seleccionaron 13 muestras de cada marca escogida, asimismo, se consideró que fueran del mismo lote y que tuvieran similares fechas de expiración.

7.4 ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Los resultados obtenidos se presentan mediante cuadros, en los cuales se indican los valores de la absorbancia obtenidos para el 5-hidroximetilfurfural a temperatura ambiente, 37°, 45°, 60° centígrados versus el tiempo; posteriormente se efectuó la comparación entre los dos tipos de envase utilizados.

Se determinó los intervalos de confianza para cada temperatura con un nivel de confianza de 95% y valor crítico de 0.25 (límite de absorbancia de 5-hidroximetilfurfural descrito por la USP XXIII); se compararon los intervalos de confianza de cada temperatura de cada tipo de envase para observar si eran iguales y cuán alejados del valor crítico.

8. RESULTADOS.

- Las muestras utilizadas de los dos tipos de envases contenían la misma fórmula y las mismas cantidades; ambas estériles; del mismo mes de fabricación pero los envases de polietileno tenían 4 años para su vencimiento, no así en los envases de vidrio que tenían 3 años para su vencimiento (ver Anexo No. 1).
- Se evaluaron las muestras de vidrio y polietileno al tiempo 0; determinándose que el pH, apariencia, color y el test de "determinación de 5-hidroximetilfurfural (5-HMF) como de Sustancias Relacionadas" se encontraban dentro de las especificaciones según la USP XXIII.
- Los envases de polietileno sometidos a temperatura ambiente tuvieron valores más bajos que los envases de vidrio a lo largo de los 3 meses de evaluación pero siempre dentro de las especificaciones (ver Tabla No. 1 y Gráfico No. 1-3), sin cambiar de coloración, pH y apariencia de ambos (ver Tablas No. 4-7).
- Los envases sometidos a temperaturas de 37°, 45° y 60°C incrementaron los valores de absorbancia para la determinación de 5-HMF, cambiando de color y apariencia a mayor temperatura y tiempo; no obstante siempre se encontraron dentro de las especificaciones (ver Tablas No. 1-2 y Gráficos No. 4-5).
- Los valores más bajos de absorbancia los obtuvieron los envases de polietileno (ver Tabla No. 2 y Gráfico No.2).
- El pH de todas las muestras no varió durante el estudio (ver Tabla No. 6-7).
- Todas las gráficas muestran un aumento de los valores de absorbancia de 5-HMF y sustancias relacionadas en forma de línea recta con pequeñísimas fluctuaciones (ver Gráficas No. 1-5).
- Los envases más susceptibles a la formación de 5-HMF son los envases de vidrio.

- Las muestras de vidrio como de polietileno, escogidas al azar de soluciones de rehidratación oral sometidas al estudio, cumplen con todas las especificaciones de la USP XXIII.
- Ninguno de los intervalos de confianza se acerca al valor crítico de 0.25 por lo que existe un 95% de confianza que ninguno de los valores de absorbancia van a llegar a este valor (ver Tabla No. 3).
- Los intervalos de confianza de los envases de polietileno están más alejados del límite de absorbancia establecido por la USP XXIII (ver Tabla No. 3).

Tabla No. 1

5-HIDROXIMETILFURFURAL EN ENVASES DE VIDRIO

ESPECIFICACIONES: ABSORBANCIA < 0.25

ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA Y NO ACELERADA

Temperatura	Tiempo Días	Lectura a 284 nm Absorbancia
Ambiente Control	0	0.020
	30	0.030
	60	0.045
	110	0.050

Temperatura	Tiempo Días	Lectura a 284 nm Absorbancia
37°C	0	0.020
	30	0.029
	60	0.035

Temperatura	Tiempo Días	Lectura a 284 nm Absorbancia
45°C	0	0.020
	20	0.059
	40	0.095
	60	0.112

Temperatura	Tiempo Días	Lectura a 284 nm Absorbancia
60°C	0	0.020
	10	0.086
	20	0.184
	30	0.198

Tabla No. 2

**5-HIDROXIMETILFURFURAL EN ENVASES DE
POLIETILENO**

ESPECIFICACIONES: ABSORBANCIA < 0.25

ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA Y NO ACELERADA

Temperatura	Tiempo Días	Lectura a 284 nm Absorbancia
Ambiente Control	0	0.014
	30	0.022
	60	0.030
	90	0.038
	110	0.042

Temperatura	Tiempo Días	Lectura a 284 nm Absorbancia
37°C	0	0.014
	30	0.018
	60	0.020

Temperatura	Tiempo Días	Lectura a 284 nm Absorbancia
45°C	0	0.014
	20	0.035
	40	0.040
	50	0.045
	60	0.056

Temperatura	Tiempo Días	Lectura a 284 nm Absorbancia
60°C	0	0.014
	10	0.040
	20	0.088
	30	0.113
	40	0.145

Tabla No. 3

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

INTERVALOS DE CONFIANZA PARA CADA TEMPERATURA

ENVASES DE VIDRIO		ENVASES DE POLIETILENO	
* 25°C	X=0.036 S=0.013 IC=(0.023, 0.049)	*25°C	X=0.027 S=0.011 IC=(0.016, 0.037)
*37°C	X=0.028 S=0.008 IC=(0.02, 0.036)	*37°C	X=0.017 S=0.003 IC=(0.014, 0.02)
*45°C	X=0.071 S=0.040 IC=(0.031, 0.11)	*45°C	X=0.036 S=0.017 IC=(0.019, 0.052)
*60°C	X=0.122 S=0.084 IC=(0.039, 0.204)	*60°C	X=0.064 S=0.044 IC=(0.02, 0.108)

Tabla No. 4

COLOR DE LA SOLUCIÓN EN ENVASES DE VIDRIO

ESPECIFICACIONES: -INCOLORA, +LEVEMENTE AMARILLENTO,

++AMARILLA, +++AMARILLO FUERTE, ++++AMARILLO-CAFÉ

ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA Y NO ACELERADA

Temperatura	Tiempo Días	Intensidad de Color
Ambiente Control	0	-
	30	-
	60	-
	110	-

Temperatura	Tiempo Días	Intensidad de Color
37°C	0	-
	30	-
	60	-

Temperatura	Tiempo Días	Intensidad de Color
45°C	0	-
	20	+
	40	+
	60	+

Temperatura	Tiempo Días	Intensidad de Color
60°C	0	-
	10	+
	20	++
	30	+++

Tabla No. 5

**INTENSIDAD DE LA SOLUCIÓN EN ENVASES DE
POLIETILENO**

**ESPECIFICACIONES: -INCOLORA, +LEVEMENTE AMARILLENTO,
++AMARILLA, +++AMARILLO FUERTE, ++++AMARILLO-CAFÉ
ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA Y NO ACELERADA**

Temperatura	Tiempo Días	Intensidad de Color
Ambiente Control	0	-
	30	-
	60	-
	110	-

Temperatura	Tiempo Días	Intensidad de Color
37°C	0	-
	30	-
	60	-

Temperatura	Tiempo Días	Intensidad de Color
45°C	0	-
	20	+
	40	+
	60	+

Temperatura	Tiempo Días	Intensidad de Color
60°C	0	-
	10	+
	20	++
	30	+++

Tabla No. 6

pH DE LAS SOLUCIONES EN ENVASES DE VIDRIO

ESPECIFICACIONES: 3.5 – 6.0

ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA Y NO ACELERADA

Temperatura	Tiempo Días	pH
Ambiente	0	5.0
Control	30	5.0
	60	5.0
	110	5.0

Temperatura	Tiempo Días	pH
37°C	0	5.0
	30	5.0
	60	5.0

Temperatura	Tiempo Días	pH
45°C	0	
	20	5.0
	40	5.0
	60	5.0

Temperatura	Tiempo Días	pH
60°C	0	5.0
	10	5.0
	20	5.0
	30	5.0

Tabla No. 7

pH DE LAS SOLUCIONES EN ENVASES DE POLIETILENO

ESPECIFICACIONES: 3.5 – 6.0

ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA Y NO ACELERADA

Temperatura	Tiempo Días	pH
Ambiente Control	0	5.0
	30	5.0
	60	5.0
	110	5.0

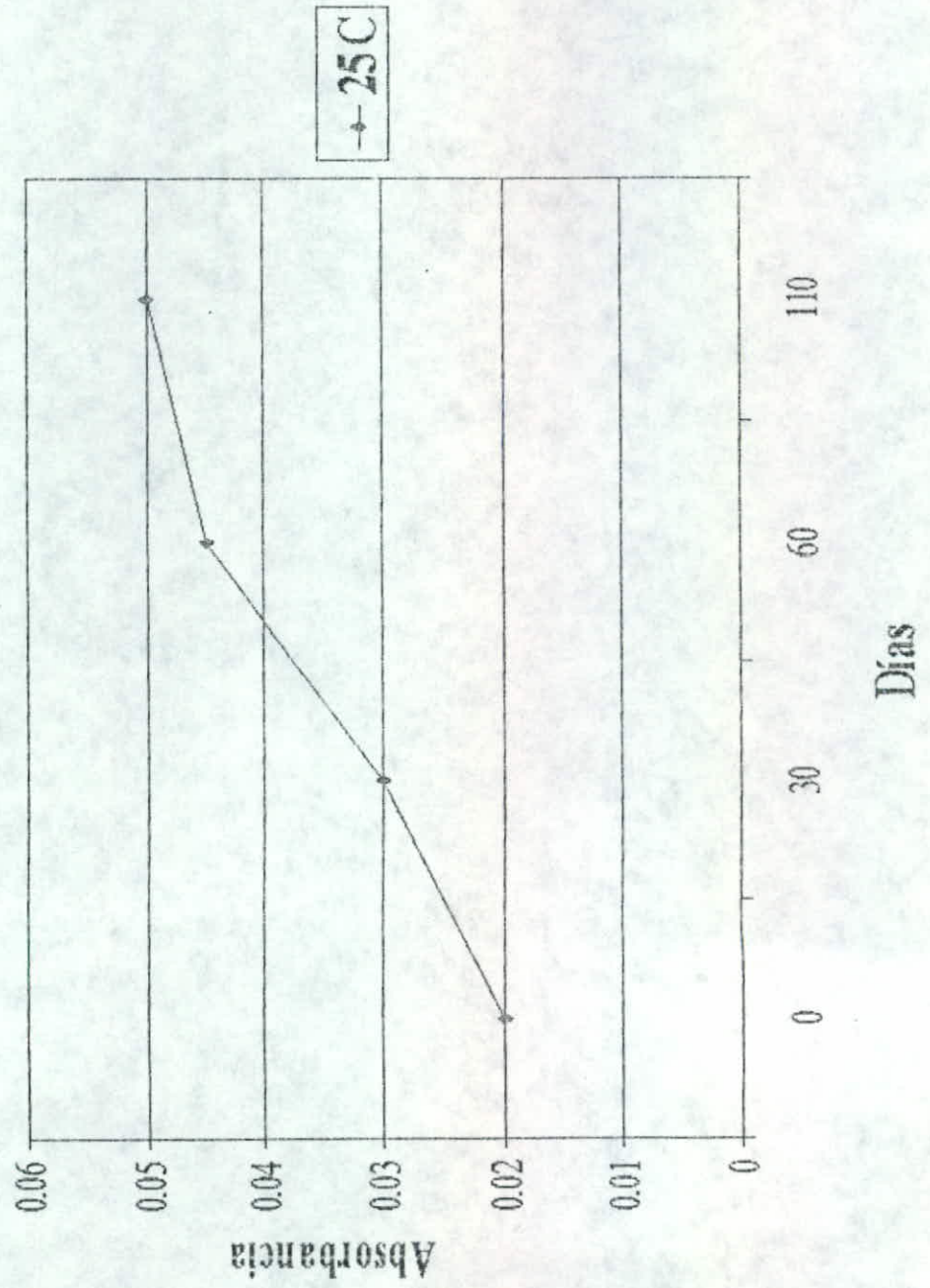
Temperatura	Tiempo Días	pH
37°C	0	5.0
	30	5.0
	60	5.0

Temperatura	Tiempo Días	pH
45°C	0	5.0
	20	5.0
	40	5.0
	60	5.0

Temperatura	Tiempo Días	pH
60°C	0	5.0
	10	5.0
	20	5.0
	30	5.0

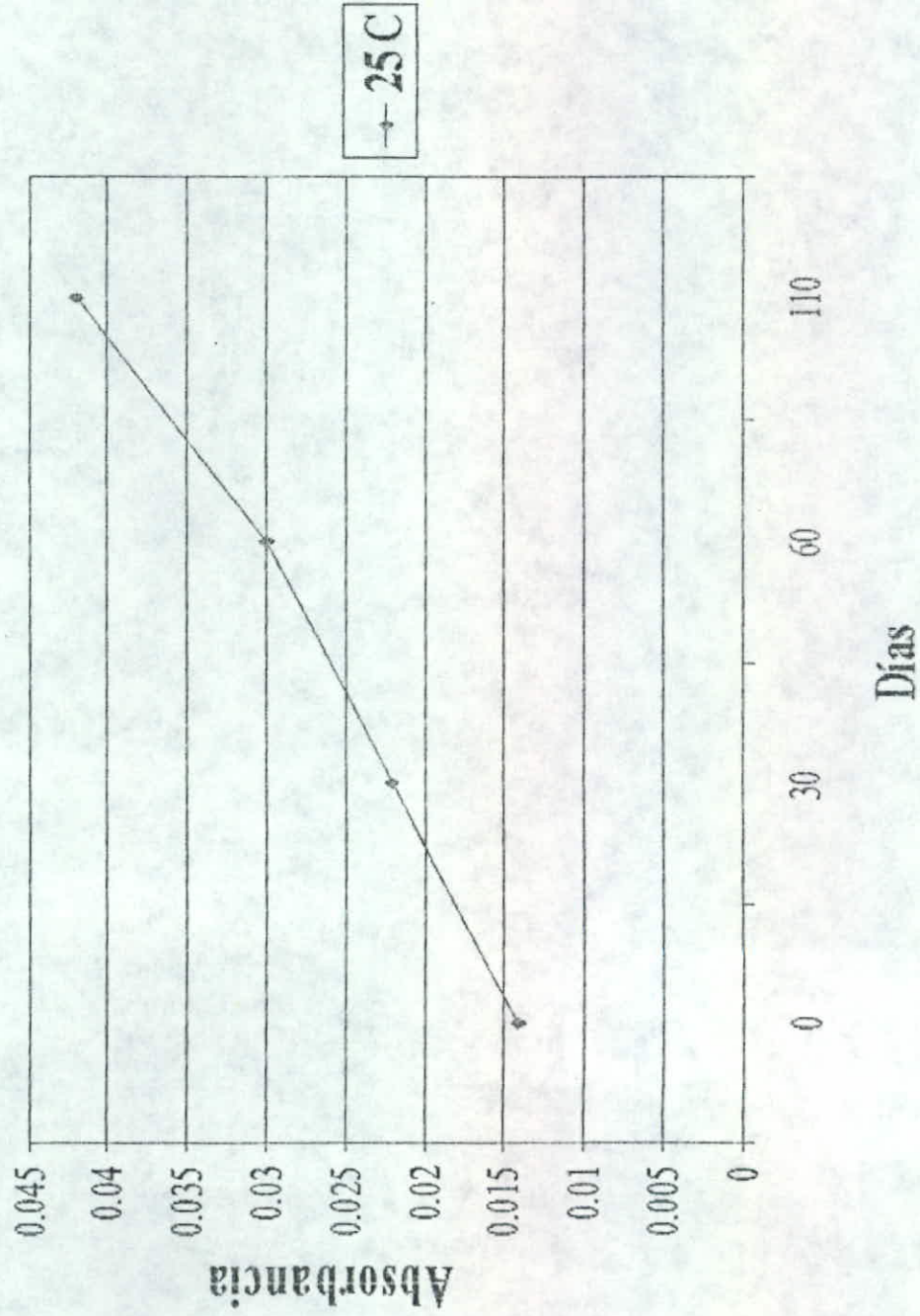
GRAFICA No.1

GRAFICA DE ABSORBANCIA DE 5-HIDROXIMETILFUUFAL A 25°C EN ENVASES DE VIDRIO



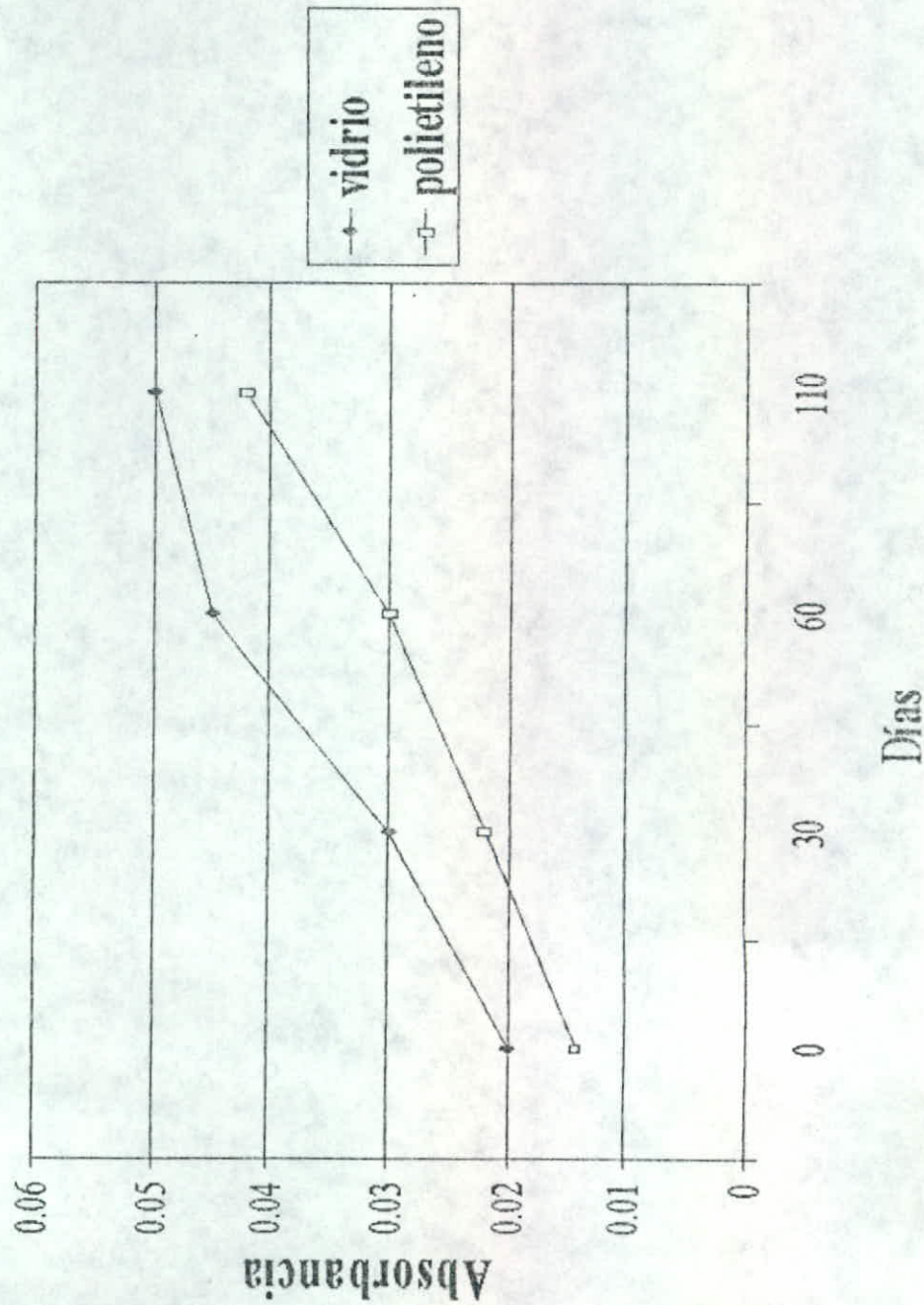
GRAFICA No.2

GRAFICA DE ABSORBANCIA DE 5-HIDROXIMETILFUUFAL A 25°C EN ENVASES DE POLIETILENO



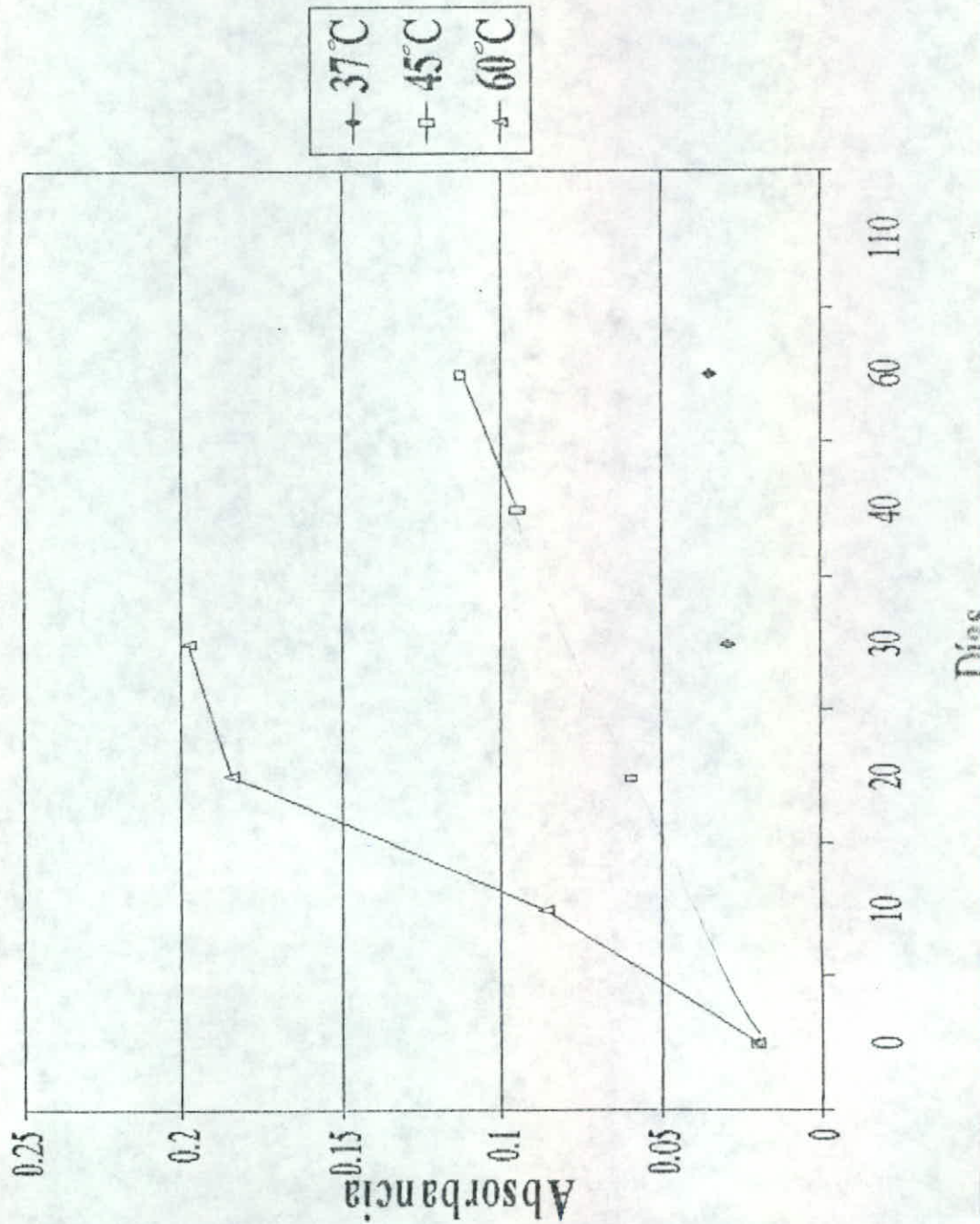
GRAFICA No. 3

GRAFICA DE COMPARACION DE ABSORBANCIA DE 5-HIDROXIMETILFUURAL A 25°C EN DOS TIPOS DE ENVASES DE SALES DE REHIDRATACION ORAL EN SOLUCION



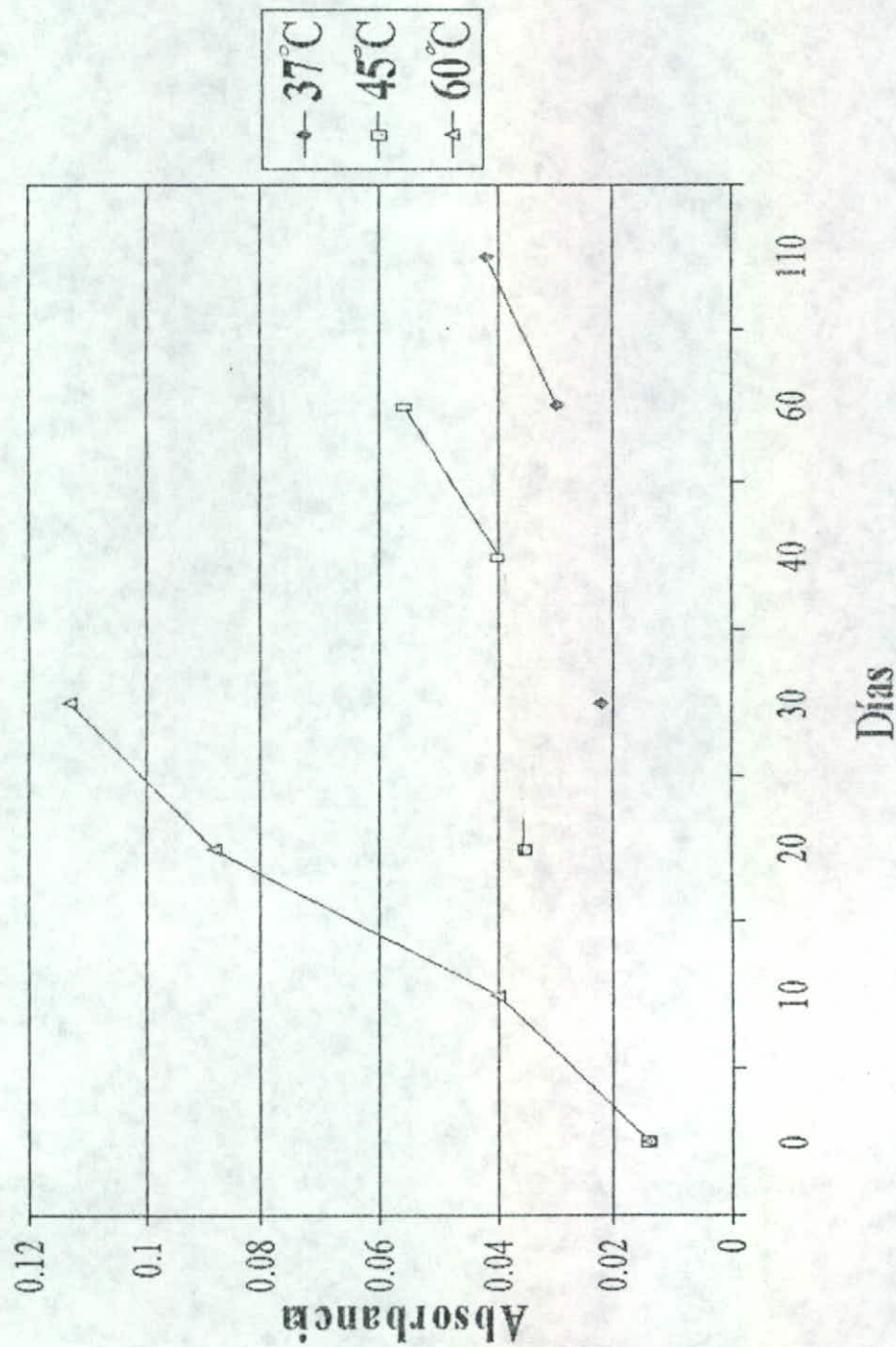
GRAFICA No.4

GRAFICA DE ABSORBANCIA DE 5-HIDROXIMETILFUFURAL VERSUS
TIEMPO EN SUEROS DE REHIDRATACION ORAL EN ENVASES DE VIDRIO



GRAFICA No.5

GRAFICA DE ABSORBANCIA DE 5-HIDROXIMETILFUFURAL VERSUS
TIEMPO EN SUEROS DE REHIDRATACION ORAL EN ENVASES DE
POLIETILENO



9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Debido a que ambos tipos de envases tienen los mismos componentes, fechas de fabricación y son estériles las diferencias que surgieron en los envases de 5-hidroximetilfurfural se considera que provienen de la interacción con los envases, y condiciones de temperatura y tiempo de esterilización.

Comparando los resultados de este trabajo de tesis, con los que se obtuvo en un trabajo de tesis previo con respecto a los valores de 5-hidroximetilfurfural generados en envases de vidrio existe congruencia en dichos resultados, ya que con el presente trabajo de tesis se demuestra un aumento lineal en la absorbancia a temperatura ambiente y a temperaturas de 37°, 45° y 60° centígrados con un cambio no significativo de pH y coloración.

En el análisis estadístico utilizado con un nivel de confianza de 95% de probabilidad, las absorbancias de dichos envases no van a sobrepasar el límite establecido por la USP XXIII. Debido a que los intervalos de confianza se encuentran lejanos al valor crítico, se podría decir que las fechas de expiración asignadas por el fabricante para este componente se encuentran dentro de lo aceptable.

La diferencia de los valores obtenidos de 5-hidroximetilfurfural puede deberse al diferente proceso de esterilización empleado.

10. CONCLUSIONES.

1. Los dos tipos de envases cumplen con las especificaciones evaluadas en este estudio según la USP XXIII, por lo que son aptos para su utilización como envases de sales de rehidratación oral a conveniencia del laboratorio farmacéutico que lo fabrique.
2. Los envases de polietileno tienen cierta ventaja sobre los envases de vidrio; estos mostraron mayor estabilidad, pueden ser más resistentes y más fáciles de manejar y almacenar.
3. Existe una relación lineal de aumento de los valores de 5-hidroximetilfurfural con el aumento de temperatura a la cual son sometidas las soluciones a base de dextrosa.
4. Puede decirse que ambos tipos de envases de soluciones de rehidratación oral a base de dextrosa, son estables químicamente, en los cuales se presenta una degradación mínima de la dextrosa al ser sometida a temperaturas de esterilización.
5. Estadísticamente se puede decir con un nivel de confianza de 95% que los valores de absorbancia para el 5-hidroximetilfurfural no van a sobrepasar el 0.25 (Valor Crítico -VC-) establecido por la USP XXIII en ambos tipos de envase.
6. Los envases de polietileno obtuvieron valores más alejados del VC por lo que se puede decir que la degradación de la glucosa a 5-hidroximetilfurfural es menor que en los envases de vidrio.

11. RECOMENDACIONES.

1. Hacer un muestreo de todas las marcas comercializadas en el país para verificar si cumplen con todos los requisitos descritos por la USP XXIII.
2. Hacer un estudio de costos y determinar si los envases de polietileno podrían llegar a ser los envases más convenientes tanto farmacéuticamente como económicamente para la fabricación de sales de rehidratación oral ya preparada.
3. Evaluar el contenido de los componentes de la solución, para determinar si están dentro de los límites establecidos por la literatura.

12. BIBLIOGRAFÍA.

1. Ponce D'León LF. Estabilidad de Medicamentos. Colombia: Departamento de Farmacia-Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, 1990. 24p. (p. 1-24).
2. United States Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopeia (USP). XXIII ed., USA: Mack Publishing, 1985. LVII + 1683 p. (p. 300-301 – 1345-1347).
3. Remington, Farmacia. 17 ed. Buenos Aires: Médica Panamericana , 1987. Tomo I, 1367 p. (p. 352-363), Tomo II, 2723 p. (p. 2001-2012).
4. Connors, KA, Anridon, GL, Stella VJ. Chemical Stability of Pharmaceuticals, A Handbook for Pharmacist. 2 ed. USA: John Wiley & Sons, 1986. XII+847p. (p. 135-159).
5. Herman J. Farmacotecnia Teórica y Práctica. México: Continental, 1981. Tomo VIII, 2624p. (p. 2358-2401, 2447-2457).
6. Llerena Quan, AL. Evaluación de la Estabilidad de Dextrosa y Cloruro de Sodio en Solución (Informe de Tesis). Junio de 1995. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. USAC.
7. Hoover JE. Dispensing of Medication. 8 ed. USA: Mack Publishing, 1976. 654p. (p.514).
8. Enríquez Paiz, RA. Determinación de 5-hidroximetilfurfural en Dextrosa al 5% a Diferentes Tiempos y Temperaturas de Esterilización (Informe de Tesis). Mayo de 1993. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.
9. Osol, A; Farrar, G. The Dispensatory of The United States of America. 25 ed. USA: JB Lippincett, 1950. 2139p. (p.427-431).
10. Browne CA, Zerban, FW. Physical And Chemical Methods of Sugar Analysis. 3 ed. New York, USA: John Wiley & Sons. 1955. XIV+1353p. (p.922-924).
11. Kirk E, Othemer DF. Enciclopedia de Tecnología Química. México: Unión Tipográfica Editorial Hispano-Americana, 1961. Tomo II, XVIII+1027p. (p.903-928).
12. Remington's Pharmaceuticals Sciences. 16 ed. Pennsylvania, USA: Mack Publishing. 1980. 1928p. (p.1488-1497).

13. ANEXOS

13.1 ANEXO No. 1

FÓRMULA DE SALES DE REHIDRATACIÓN ORAL
SELECCIONADAS Y DATOS DE IMPORTANCIA.

ENVASES DE VIDRIO		ENVASES DE POLIETILENO	
FÓRMULA:		FÓRMULA:	
Cada 100 ml contiene:		Cada 100 ml contiene:	
Cloruro de sodio	12.0 mg	Cloruro de sodio	12.0 mg
Cloruro de potasio	149.0 mg	Cloruro de potasio	149.0 mg
Cloruro de calcio	29.0 mg	Cloruro de calcio	29 mg
Cloruro de magnesio	41.0 mg	Cloruro de magnesio	41.0 mg
Lactato de sodio	314.0 mg	Lactato de magnesio	314.0 mg
Dextrosa	5.0 g	Dextrosa	5.0 g
Agua deionizada c.s.p.	100 ml	Agua deionizada c.s.p.	100 ml

FECHA DE FABRICACIÓN	FECHA DE FABRICACIÓN
Agosto de 1998	Agosto de 1998
FECHA DE EXPIRACIÓN	FECHA DE EXPIRACIÓN
Agosto de 2001	Agosto de 2002

13.2 ANEXO No.2

DEXTROSA

Dextrosa (D-glucosa, glucosa, azúcar de uvas, azúcar de maíz)

Peso molecular de 180.016


Fórmula: C₆ H₁₂ O₆

La dextrosa es un azúcar obtenida generalmente por la hidrólisis del almidón. Puede contener una molécula de agua (dextrosa monohidratada) o puede ser anhidra (dextrosa anhidra) (6). Su poder edulcorante es el 70% del de la sacarosa. La glucosa libre abunda mucho en las frutas y los jugos de las plantas. Su cristalización por evaporación del mosto de la uva hizo que se le diera el nombre antiguo de azúcar de uvas (8).

La dextrosa se encuentra en forma de cristales blancos o incoloros, polvo cristalino o granular, inodoro y de sabor dulce. Un gramo de dextrosa se disuelve en 1 ml de agua y en aproximadamente 60 ml de alcohol; una solución al 5.51% en agua isotónica; y a altas temperaturas puede empezar a caramelizarse. CAMELIZACIÓN es el término que se utiliza para describir el proceso de degradación de un azúcar y que está asociado con la aparición de una coloración marrón o caramelo según la concentración de azúcar que ésta contenga. En este proceso intervienen las oxidaciones, de aldolizaciones e interacciones con excipientes (5).

La glucosa existe en solución en varias formas isómeras, entre ellas las formas alfa y beta. En el estado cristalino, la alfa-glucosa se separa de la solución acuosa en forma de monohidrato a temperaturas hasta 50°C, y en forma anhidra a temperaturas superiores a 50°C. Por encima de 115°C se separa la beta-glucosa anhidra.

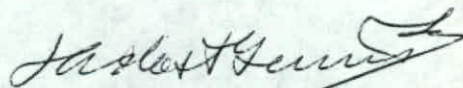
Cuando se disuelve la alfa-glucosa en agua, disminuye gradualmente su rotación óptica hasta observarse un valor constante, esta alteración en la rotación óptica es llamada mutarrotación y se acelera mediante el calentamiento o en presencia de ácidos o bases. Una solución acuosa recientemente preparada de dextrosa monohidratada, tiene una rotación óptica de +109.6° que cambia lentamente a un valor constante de +52.3° (13).



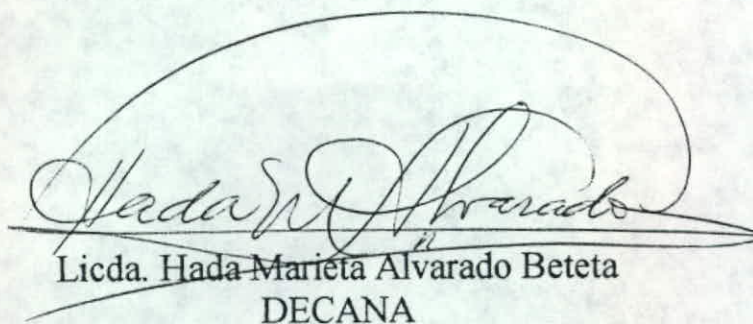
Jéssica María Herrera Ocheita
AUTORA



Lic. Elfego Rolando López G.
ASESOR



Lic. Francisco Estuardo Serrano Vives
DIRECTOR



Licda. Hada Mariéta Alvarado Beteta
DECANA