

24/17



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES  
"Z A R A G O Z A"

"DESARROLLO Y ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE DOS  
FORMULACIONES DE SALES DE REHIDRATACION  
ORAL EN DOS TIPOS DE MATERIAL DE EMPAQUE"

## T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO**

P R E S E N T A N :

DIANA GUERRA RAMIREZ  
MARIA CRISTINA CHAVARRIA PEREZ



MEXICO, D. F.

1987.



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE DE TABLAS

	página
TABLA I.- LIMITES DE VARIABLES DE RESPUESTA.....	32
TABLA II.- VARIACION DE LA TEXTURA.....	38
TABLA III.- VARIACION DEL COLOR.....	39
TABLA IV.- APARICIÓN DE GRUMOS.....	40
TABLA V.- VALORES DE AREA BAJO LA CURVA.....	43
TABLA VI.- TABLA DE ANADEVA PARA GLUCOSA.....	44
TABLA VII.- VALORES DE AREA BAJO LA CURVA PARA EL pH.....	45
TABLA VIII.-TABLA DE ANADEVA PARA EL pH.....	46
TABLA IX VALORES DE AREA BAJO LA CURVA PARA HIDROXI ME- TIL FURFURAL.....	47
TABLA X.- TABLA DE ANADEVA PARA HIDROXI METIL FURFURAL..	48
TABLA XI.- VALORES DE AREA BAJO LA CURVA PARA CITRATOS...	49
TABLA XII TABLA DE ANADEVA PARA CITRATOS.....	50
TABLA XIII.-VALORES DE AREA BAJO LA CURVA PARA BICARBONA- TOS.....	51
TABLA XIV.- TABLA DE ANADEVA PARA BICARBONATOS.....	52
TABLA XV.- APLICACION DEL MODELO DE KENNON.....	70

## INDICE DE FIGURAS

		página
FIGURA 1.-	INTERACCION FORMULACION-HUMEDAD PARA - GLUCOSA.....	55
FIGURA 2.-	INTERACCION FORMULACION-TEMPERATURA PA RA GLUCOSA.....	57
FIGURA 3.-	INTERACCION EMPAQUE-HUMEDAD PARA GLUCO SA.....	58
FIGURA 4.-	INTERACCION EMPAQUE-TEMPERATURA PARA - GLUCOSA.....	59
FIGURA 5.-	INTERACCION HUMEDAD-TEMPERATURA PARA - GLUCOSA.....	60
FIGURA 6.-	INTERACCION FORMULACION-HUMEDAD PARA EL pH.....	61
FIGURA 7.-	INTERACCION FORMULACION-TEMPERATURA PA RA EL pH.....	62
FIGURA 8.-	INTERACCION EMPAQUE-TEMPERATURA PARA - EL pH.....	63
FIGURA 9.-	INTERACCION EMPAQUE-HUMEDAD PARA EL pH 64	64
FIGURA 10.-	INTERACCION HUMEDAD-TEMPERATURA PARA - EL pH.....	65
FIGURA 11.-	INTERACCION EMPAQUE-TEMPERATURA PARA - HIDROXI METIL FURFURAL.....	66
FIGURA 12.-	INTERACCION FORMULACION-EMPAQUE PARA - HIDROXI METIL FURFURAL.....	67
FIGURA 13.-	EFFECTO DE LA TEMPERATURA SOBRE LA FOR- MULACION DE BICARBONATOS.....	68
FIGURA 14.-	EFFECTO DE EMPAQUE EN LA FORMULACION DE BICARBONATOS.....	69

## I INTRODUCCION.-

En los países en vías de desarrollo y principalmente en aquellos de clima cálido, año con año millones de niños pierden la vida a causa de la deshidratación, siendo ésta la mayoría de las veces consecuencia directa de las enfermedades diarreicas. De acuerdo a diversos estudios, cada año, aproximadamente 750 millones de niños menores de 5 años de Asia, Africa, y América Latina, presentan diarrea aguda y se calcula que de estos casos mueren de 3 a 6 millones de niños, de los cuales el 80% son menores de 2 años (19).

En los últimos 5 años se ha llegado a demostrar que las enfermedades diarreicas pueden ser combatidas, debido a que en primer término se conoce la causa de la mayoría de éstas, y además se dispone de una terapia simple, el tratamiento de rehidratación oral, eficaz y poco costosa contra dichas enfermedades.

El desarrollo de la terapéutica de hidratación oral está basado en principios descubiertos relativos a la fisiología intestinal en casos de cólera, sin embargo ha demostrado ser igualmente eficaz para evitar la deshidratación en todos los casos de infecciones diarreicas agudas.

Desde 1971 la OMS y la UNICEF recomendaron una solución única para la rehidratación oral, esta solución a base de glucosa, cloruro de potasio, cloruro de sodio y bicarbonato de sodio, la cual es eficaz en el tratamiento de la deshidratación, sin embargo, de acuerdo con las experiencias en su uso en lugares tropicales, se ha encontrado que es inestable, debido a que presenta una coloración amarilla con formación de grumos, cuando originalmente es un polvo blanco. Esta situación, ha creado la necesidad de realizar pruebas de estabilidad con otra formulación alternativa también propuesta por la OMS, y que contiene los mismos ingredientes de la anterior, a excepción de que el bicarbonato de sodio es substituido por el citrato de sodio dihidratado.

El propósito de este trabajo fué comparar la estabilidad de ambas -  
formulaciones en dos tipos diferentes de material de empaque, celopolial  
y polibond.

## II ANTECEDENTES.-

Los orígenes de la terapia de hidratación oral se remontan al año - de 1940 con Darrow y Col. (23). En 1953 Chatterjee (23) trató con éxito a 32 pacientes con una solución electrolítica en una concentración de -- 138m mol/litro de glucosa. No fué sino hasta 1964 cuando Phillips (23) sugirió que el transporte equimolar de glucosa y solutos en el intestino podría facilitar la absorción de agua y otros solutos en pacientes con - cólera, con lo cual se sentaron las bases científicas para proponer la - terapia de hidratación oral en casos de diarrea aguda.

### II.1 DIARREA AGUDA.-

La diarrea aguda no es una enfermedad propiamente dicha, sino un - síntoma de una afección que altera la integridad de los intestinos; por ciertos agentes químicos, productos alimenticios, y diversas enfermedades. La mayoría de las veces las infecciones son consecuencia del consumo de alimentos o agua contaminados que pueden contener diversos ti-- pos de agentes diarrógenos, provenientes de los excrementos de las per-- sonas ya infectadas aunque no sufran necesariamente de diarrea.

Se entiende por diarrea aguda más de dos deposiciones acuosas y -- sin consistencia en 24 horas, acompañadas, a menudo por fiebre, dolores abdominales y/ó vómitos.

La mayoría de las muertes por diarrea aguda pueden evitarse, pues-- to que se deben a la pérdida de agua y sales. Son muchas las enfermeda-- des que se curan espontáneamente siempre y cuando se impida que el pa-- ciente llegue a un estado de deshidratación extrema.

La diarrea aguda es el resultado del paso excesivo de agua y sales de la mucosa intestinal a la luz intestinal; este aporte hídrico aumen-- ta considerablemente el volúmen del contenido intestinal debido a que el

intestino no es capaz de reabsorber la totalidad de este aporte, por lo tanto resulta inevitable la expulsión repetida de desposiciones acuosas.

En los niño lactantes y menores de 2 ó 3 años que sufren diarrea aguda, la pérdida puede llegar hasta un 10% del volúmen total de agua de su organismo, en 24 horas.

Puesto que no existe un método conocido para detener la salida de líquidos en la diarrea aguda, la máxima prioridad será el compensar la pérdida mediante el uso de sales de hidratación oral que contribuyan a la absorción de sodio y restauren las pérdidas alcalinas. Una vez estabilizado (rehidratado) el paciente, la infección podrá ceder o tratarse bajo condiciones más favorables.

## II.2 FISIOLOGIA.-

### II.2.1 ABSORCION Y EXCRECION INTESTINALES.-

La parte principal de la absorción en el tubo digestivo se realiza en la mucosa del intestino delgado debido esencialmente a su gran superficie absorbente que contiene abundantes vellosidades sobre todo en las regiones del duodeno y yeyuno. Estas vellosidades están recubiertas --- a su vez por un epitelio y constituidas por microvellosidades, la existencia de una red capilar sanguínea linfática en cada una de las vellosidades permite una mayor absorción. Por otra parte la motilidad intestinal, los movimientos de las vellosidades y las condiciones de pH son elementos que pueden favorecer la absorción.

La entrada de sodio a las células se lleva a cabo mediante un mecanismo de transporte pasivo y por medio de una difusión facilitada. La glucosa estimula la absorción de sodio y agua a un nivel superior al ---



normal, ésta es la base para lograr la efectividad de las sales de hidratación oral.

En el adulto sano se absorben diariamente alrededor de 9 litros en el interior del intestino delgado, los cuales en su mayoría provienen -- de la secreción activa de la mucosa intestinal y una mínima parte de la ingestión bucal. En el momento que el contenido intestinal alcanza el colon la mayor parte del fluido gastrointestinal se reabsorbe y sólo --- 100 ml de éste se excretan a diario por las heces. Por lo tanto el líquido intestinal se encuentra en constante movimiento y el equilibrio se establece gracias al paso en los dos sentidos de sus componentes (iones y  $H_2O$ ) en función del gradiente osmótico que existe entre el contenido intestinal, la sangre y el fluido extracelular. Si, la mucosa intestinal es lesionada por enterotoxinas o por una infección, se rompe este equilibrio y entonces, pasan grandes cantidades de líquido al intestino delgado sin que el colon pueda reabsorberlas al organismo, así se explica el carácter acuoso de las heces y el volumen de las pérdidas de líquidos -- por evacuaciones continuas.

La deshidratación debida a la diarrea aguda se desarrolla de manera más rápida en los niños que en los adultos, pero es posible que la pérdida de líquidos y sales a través de las deposiciones acuosas pongan en peligro su vida debido a la pérdida de líquidos. La mayor parte de estas pérdidas se produce durante las 6 primeras horas de diarrea aguda y con el agua también se expulsan altas concentraciones de sales.

### II.3 PATOLOGIA DE LAS ENFERMEDADES DIARREICAS (2)

Entre los microorganismos más importantes que pueden causar enfermedades diarreicas, se tienen a los siguientes:

### II.3.1 Rotavirus.-

Son responsables de alrededor del 30 al 40% de todos los casos de -diarrea infantil aguda. Esta infección proviene principalmente de fuentes humanas, manifestandose generalmente con vómitos seguidos de diarrea aguda. Los virus invaden y destruyen las células de la mucosa intestinal, dando lugar a que la glucosa no se absorba y por ello se extrae agua del organismo por ósmosis.

### II.3.2 Escherichia coli.-

Ciertas cepas de Escherichia coli causan diarrea gauda, provocando en la época calurosa del 30 al 60% de todos los casos de diarrea aguda;- las diversas cepas de Escherichia coli se clasifican en tres grupos de - acuerdo a su mecanismo de acción.

#### II.3.2.1 Escherichia coli invasivas.-

Las Escherichia coli invasivas dañan la mucosa que tapiza la pared intestinal, provocando molestias en general acompañadas de fiebre, sobre todo en época calurosa.

#### II.3.2.2 Escherichia coli patógenas.-

Se ignora el mecanismo por medio del cual esta cepa causa diarrea aguda, pero se sospecha de toxinas aún no identificadas.

### II.3.3 Género shigella.-

Este género causa la disenteria bacilar, presentandose comunmente - con diarrea aguda en niños de unos seis meses de edad, la infección se adquiere a través de alimentos o agua contaminada o por contagio directo.

Las Shigellas son muy resistentes al jugo gástrico por lo que atraviesan el estómago sin sufrir daños.

Provocan las clásicas deposiciones con sangre y mucosidad típicas - de la disenteria.

#### II.3.4 Género Salmonella.-

La Salmonelosis se adquiere a través del agua contaminada, alimentos contaminados, aves muertas infectadas cuya carne se haya cocido poco o - preparado inadecuadamente. El principio de la infección se caracteriza - porque los vómitos son más intensos que en la infección por Shigellas, - las heces son acuosas y carecen en general de sangre y mucosidad.

#### II.3.5 Género Campylobacter.-

Se ha identificado hace poco tiempo como causa de diarrea aguda, el Campylobacter jejuni puede ser responsable de alrededor del 10% de los - casos de diarrea infantil. La fuente de infección más común son las carnes, leche y el contacto directo con los animales; aves, perros domésticos, etc.

En los casos graves puede aparecer en las deposiciones sangre y pus como síntoma de diarrea capaz de sugerir equivocadamente una infección - por Shigellas.

#### II.3.6 Género Yersinia.-

Hasta hace poco fue identificado como causa de diarrea aguda en los niños. Las fuentes de infección son las mismas que para Campylobacter. El dolor abdominal intenso es el síntoma principal. EL microorganismo - es capaz de provocar la salida de líquido por la pared del intestino delgado e invade la pared intestinal.

### II.3.7 Cólera.-

El Vibrio cholera (particularmente la cepa El Tor) se propaga a través de los alimentos y agua contaminados, un ataque agudo de cólera se inicia con vómitos, dolor abdominal, diarrea cuosa extremadamente profusa con pérdida hasta de un litro de líquido por hora, por lo que hay riesgo de deshidratación extrema. Esto es provocado por una enterotoxina parecida a la producida por Escherichia coli enterotoxígena.

### II.3.8 Protozoos.-

Las infecciones por protozoos producen diarreas menos agudas y con menor pérdida hídrica que en las causadas por infección vírica o bacteriana. Se conocen dos tipos de protozoos.

#### II.3.8.1 Entamoeba histolftica.-

Provoca la desinteria amebiana, el período de incubación para este protozoo es de 2 a 6 semanas; en casos de infección, las heces son más blandas que acuosas, con deposiciones más frecuentes de lo normal y pueden o no contener sangre y mucosa. Este tipo de infecciones se producen más comunmente en los países tropicales, puede provocar ulceración en la pared del intestino grueso y propagarse hasta llegar a formar abscesos hepáticos.

#### II.3.8.2 Giardia lamblia.-

El período de incubación de este protozoo es de una a tres semanas, coloniza el intestino delgado, causando diarrea aguda o crónica algunas veces con deposiciones mucosas. Este parásito puede alcanzar también las vías biliares.

Las infecciones por protozoos, más que una rehidratación, requieren de un tratamiento específico.

### II.3.9 TIPOS MENOS COMUNES DE DIARREA AGUDA.-

En estos casos la diarrea puede o no ser de origen infeccioso, de -- origen gastrointestinal o extragastrointestinal.

#### II.3.9.1 CAUSAS INFECCIOSAS A NIVEL DEL TRACTO GASTROINTESTINAL.-

En este caso se tiene a aquellos microorganismos ingeridos en alimentos o agua. Una diarrea tratada con un antibiótico puede causar una proliferación de gérmenes resistentes (p.ejem. Clostridium difficile) que sustituyen a los microorganismos de la flora normal que han sido eliminados. En las llamadas toxicoinfecciones alimentarias la ingestión de un gran número de microorganismos que proliferan en los productos alimenticios y -- producen toxinas, causan una diarrea aguda acompañada de vómito.

#### II.3.9.2 CAUSAS INFECCIOSAS QUE NO RESIDEN EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL.

Comprenden numerosas enfermedades agudas y crónicas, como son: paludismo, pulmonía, sarampión, otitis media y la pielonefritis, cualquiera - de las cuales puede ir acompañada de diarrea aguda.

#### II.3.9.3 CAUSAS NO INFECCIOSAS A NIVEL DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL.-

Estas abarcan la ingestión de purgantes y sustancias tóxicas como calomelanos, una intolerancia alimentaria, comidas demasiado copiosas o exceso en la bebida y los síndromes de mala absorción en los que puede darse una exacerbación aguda de diarrea.

#### II.3.9.4 CAUSAS NO INFECCIOSAS AJENAS AL SISTEMA GASTROINTESTINAL.-

Incluyen insolación, cambio fuerte de temperatura, perturbaciones emocionales (como ansiedad o miedo intensos) y una exposición a la radiación.

### II.4 TRATAMIENTO DE LA DIARREA AGUDA

#### II.4.1 SINTOMAS DE LA DESHIDRATACION.-

Las deposiciones acuosas son la primera señal de alarma de que se ha producido cierto grado de deshidratación antes de que se empezaran a manifestar los signos físicos clásicos. Cuando estos signos se hacen patentes, la deshidratación está bastante avanzada. La orina se vuelve cada vez más escasa, la boca se va quedando seca, los ojos se hundén, la fontanela anterior al cráneo se deprime, la piel se vuelve laxa, el pulso más rápido y superficial, hay debilitamiento progresivo.

Cuando la pérdida del líquido alcanza un 2% del peso corporal, los únicos síntomas serán quizá sed y orina escasa. Cuando la pérdida de líquidos representa un 4% del peso corporal el pulso será rápido (con o sin fiebre). Cuando se alcanza una pérdida del 6% la vida corre peligro, debido a que empiezan a declinar la presión arterial y la función renal.

#### II.4.2 TERAPIA DE REHIDRATACION ORAL.-

En los sujetos sanos, los niveles séricos y las reservas de los diversos electrolitos se mantienen constantes dentro de un margen estrecho, por lo que una pequeña alteración; como la que producen las deposiciones acuosas abundantes, pueden tener consecuencias serias.

La terapia de rehidratación oral consiste en la administración de agua, azúcar y sales minerales que pierden 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 diarreicas 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 se administran sueros reconstituidos recomendados por la OMS; las formulaciones son las siguientes:

<u>COMPONENTES</u>	<u>FORMULAS</u>	
	A	B
CLORURO DE SODIO	3.5 g	3.5 g
BICARBONATO DE SODIO	-	2.5 g
CITRATO TRISODICO DIHIDRATADO	2.9 g	-
CLORURO DE POTASIO	1.5 g	1.5 g
GLUCOSA	20 g	20 g

#### II.4.2.1 FUNCION DE CADA UNO DE LOS COMPONENTES.-

SODIO.- Cuando se pierde sodio en las heces acuosas, la deshidratación se corrige temporalmente bebiendo agua simple, pero como consecuencia hay una disminución de la concentración de sodio en el plasma (hiponatremia); 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 lo anterior se administra en 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 (hipokalemia). 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 una gran debilidad, por lo que es muy importante no modificar la concentración de potasio en las

formulaciones recomendadas por la OMS; aún así con esta concentración - se han reportado casos en los cuales no se corrigió totalmente la deficiencia de potasio, lo que se logra al administrar líquidos ó alimentos que contienen potasio.

BICARBONATO DE SODIO ó 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 más 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.

La absorción de la glucosa depende de la osmolaridad, la máxima absorción ocurre cuando la solución contiene de 1.1 a 2.5% de glucosa. La fórmula recomendada por la OMS tiene proporciones equimolares de sodio y glucosa, lo cual favorece la absorción de agua y otros electrolitos.

#### II.4.3 AGENTES ANTIDIARREICOS ESPECIFICOS.-

La terapia de rehidratación oral por sí sola puede usarse para tratar del 90 al 95% de los casos de diarrea con deshidratación leve a moderada; sin embargo, en pacientes con evacuaciones muy continuas, la hidratación con el suero oral no es suficiente y se requiere de una terapia - de rehidratación intravenosa, utilizando posteriormente el suero oral para reducir la necesidad de esta terapia. De esta manera se logra evitar un gran número de complicaciones propias de la terapia intravenosa (flebitis, septicemias).

También se utilizan fármacos antidiarreicos específicos que deben - de reunir las siguientes características:



- 1.- Alto grado de actividad.
- 2.- Efectividad oral de preferencia en dosis simple.
- 3.- Dirigir su acción al intestino, sin la absorción sistémica ó efecto sistémico.
- 4.- No tener efectos sobre la función normal del intestino, en -- particular sobre el transporte acoplado de glucosa-sódio y de amionoácidos.

Dentro de los fármacos más utilizados se tienen a los antibióticos, éstos por regla general deberán reservarse para los casos más graves ó - persistentes de diarrea aguda. Lo ideal es que la administración del medicamento fuera precedida por pruebas de identificación y sensibilidad - de los microorganismos causantes de la afección. Sin embargo una identificación preliminar debería bastar para orientar provisionalmente la terarapia en los casos siguientes:

a) En el caso de diarreas invasivas graves (según lo evidencia la - disentería ó fiebre elevada).

b) Cuando haya sospechas de cólera, los antibióticos específicos - para los casos de diarrea grave son: Tetraciclina contra el cólera, -- ampicilina ó trimetoprim y sulfamida contra las Shigellas; el metronida zol contra la disentería amibiana y la amibiasis; y la eritromicina contra ciertas infecciones por campylobacter. La finalidad de estas terapias es eliminar el agente patógeno único ó principal de la diarrea grave alterando lo menos posible la flora normal intestinal.

Otros fármacos utilizados son:

Fenotiazinas con efectos antisecretorios (clorpromazina y trifluoperazina) los cuales también producen efectos sedativos.

Agentes antiinflamatorios: glucocorticoides y agentes no esteroidales como el acido acetil salicílico, salicilato de bismuto y la indo metazina, los cuales promueven la absorción de agua y electrolitos y reducen

la secreción producida por enterotoxinas bacterianas y microorganismos invasores.

Agentes lumbales y de superficie activa: durante mucho tiempo se les ha atribuido la capacidad de fijar toxinas, sin embargo estudios clínicos recientes efectuados con estos medicamentos han dado resultados de cepcionantes.

Fármacos antimotíflicos: opiáceos (fosfato de codeína, difenoxilato) y anticolinérgicos, estos fármacos presentan riesgo en las diarreas infecciones agudas, debido a que pueden prolongar la duración de la enfermedad ya que retardan la excreción del microorganismo enteropatógeno responsable de la infección.

## II.5 ESTABILIDAD.—

Los problemas químicos encontrados en las formulaciones tienen como punto de referencia la estabilidad química del principio activo y su grado de compatibilidad con los otros ingredientes. De esta forma, todos — los materiales utilizados en una formulación deben seleccionarse de tal manera que se evite la interferencia con la estabilidad química o física del ingrediente activo.

La inestabilidad de un fármaco en una formulación puede detectarse por un cambio en su apariencia física, color, olor, sabor o textura. — Sin embargo, algunas veces los cambios no son evidentes a simple vista y sólo pueden detectarse a través de un análisis químico.

Existen diversas razones por las cuales se deben realizar estudios de estabilidad; si un fármaco es inocuo, sus productos de degradación — pueden no serlo y aún en tal caso no deben administrarse productos deteriorados que no contengan la dosis prescrita. Por otra parte, desde un punto de vista legal se exige que todos los medicamentos cumplan con las condiciones de identidad, efectividad, potencia, pureza e inocuidad, durante el período en que se encuentre en Mercado para su consumo.

La estabilidad de un medicamento puede determinarse mediante el análisis periódico de muestras almacenadas en su empaque original bajo las condiciones ambientales usuales, de almacenamiento y distribución. Las muestras mantenidas bajo estas condiciones se retienen por un período de 5 años durante el cual, se deben observar los signos físicos de deterioro y ensayarse químicamente. Por otra parte las pruebas de estabilidad aceleradas, utilizando condiciones exageradas de temperatura, humedad, — luz, etc., ayudan a obtener datos en un tiempo corto, de lo que sucede—ría a temperatura ambiente.

Los estudios de estabilidad acelerada en conjunto con los obtenidos bajo las condiciones de almacenamiento normal, nos llevan a una determinación más precisa de la estabilidad de un producto particular.

### II.5.1 VELOCIDAD Y ORDEN DE REACCION.-

Las reacciones de degradación (en formulaciones farmacéuticas) toman lugar a velocidades definidas. El estudio eficiente de estas reacciones requiere de la aplicación de principios de cinética química. Un aspecto fundamental que estudia la cinética química es el orden de reacción, es decir el número de moléculas de cuya concentración depende la velocidad de reacción. Generalmente se ha encontrado que la mayoría de los medicamentos se degradan por medio de reacciones de orden cero y primer orden (12)

#### a) Reacciones de orden cero.-

En éstas la velocidad de degradación es independiente de la concentración de los reactivos, dependiendo de otros factores tales como pH, luz, etc. La ecuación matemática que expresa esta independencia es la siguientes.

(ec. No. 1)

$$F = F_0 - Kt$$

donde  $F_0$  es la concentración inicial de fármaco.

$F$  es la concentración de fármaco a un tiempo  $t$

$K$  es la constante de velocidad de reacción.

$t$  tiempo

A partir de esta ecuación, se puede obtener el tiempo de vida de anaquel, que queda expresado por

(ec. No. 2)

$$t_{90\%} = \frac{0.1F_0}{K}$$

## b) Reacciones de primer orden.-

En las reacciones de primer orden la velocidad de degradación, es directamente proporcional a la concentración de uno de los reactivos y su expresión matemática es como sigue:

$$\ln F = \ln F_0 - Kt \quad (\text{ec. No. 3})$$

o expresada en logaritmo de base 10

$$\log F = \log F_0 - \frac{Kt}{2.303} \quad (\text{ec. No. 4})$$

una gráfica de Log de la concentración del fármaco contra el tiempo, para una ecuación de primer orden, nos da una línea recta con una pendiente igual a  $-\frac{K}{2.303}$  con una ordenada al origen de  $\log F_0$

Mediante la aplicación de esta ecuación puede calcularse el tiempo de vida de anaquel, que quedaría finalmente expresado como:

$$t_{90\%} = \frac{0.106}{K} \quad (\text{ec. No. 5})$$

## II.5.2 DIVERSOS FACTORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD.-

### II.5.2.1 INFLUENCIA DEL pH.-

La velocidad de las reacciones hidrolíticas catalizadas por iones  $H^+$  y  $OH^-$  puede variar considerablemente con el pH.

Las catálisis por iones  $H^+$  predomina a pH más bajo y las catálisis por iones  $OH^-$  a pH más alto. En un rango intermedio de pH la velocidad de reacción puede ser independiente del pH ó catalizada tanto por iones  $H^+$  como  $OH^-$ . EL pH de estabilidad óptima se determina graficando el logaritmo de la constante de velocidad contra el pH. De esta gráfica se obtiene el punto de inflexión el cual representa el pH de máxima estabilidad. Es indispensable conocer este punto para poder desarrollar una forma farmacéutica estable. Los estudios de este tipo se pueden llevar a cabo a temperaturas elevadas para poder obtener datos en un tiempo corto (10).

#### II.5.2.2. INFLUENCIA DE LA HUMEDAD.-

Es importante, en un estudio de estabilidad considerar tanto la humedad, que proviene de un residuo del producto terminado, como la humedad ambiental. Es importante considerar si el envase es capaz de proteger al producto de la humedad.

La humedad depende en gran parte de la temperatura, debido a que ésta en la mayoría de los casos actúa como catalizador.

Los ensayos para la influencia de la humedad sobre de un producto en un envase determinado deben llevarse a cabo a diferentes temperaturas y concentraciones de humedad.

#### II.5.2.3. INFLUENCIA DE LA TEMPERATURA.-

La relación entre la constante de velocidad de reacción y la temperatura está expresada por la ecuación de Arrhenius

$$K = A e^{-E_a/RT}$$

Donde

K= constante de velocidad de reacción

A= es el factor de frecuencia o factor preexponencial

Ea= es la energía de activación (energía que una molécula debe adquirir para producir productos de degradación).

R= constante de los gases.

T= temperatura absoluta.

La evaluación de la dependencia de la constante de velocidad de reacción con respecto a la temperatura, permite la estabilidad del producto a temperatura de anaquel, a partir de los datos obtenidos en condiciones extremas de prueba.

Se ha encontrado que la velocidad de reacción se duplica por cada 10°C en la elevación de la temperatura, aunque esta regla es útil para ciertas preparaciones no se aplica generalmente.

#### II.5.2.4 INFLUENCIA DEL MATERIAL DE EMPAQUE.--

Otro de los factores importantes es el material de empaque, ya que al no proporcionar la protección adecuada al producto, éste se afecta en sus propiedades físicas, químicas y biológicas. Consecuentemente, es esencial elegir un material de empaque para cada producto en particular, este material de empaque será utilizado después de que se haga una evaluación completa de su influencia en la estabilidad del producto y se determine su efectividad para protegerlo durante períodos de almacenamiento relativamente largos al variar condiciones ambientales de temperatura, humedad y luz.

Los materiales comunmente empleados como empaques para formulaciones farmacéuticas de sales de rehidratación oral incluyen; plásticos y papeles laminados.

Plásticos: de acuerdo a la Institución Británica de estándares - (BSI) "Los plásticos representan un amplio rango de materiales sólidos compuestos principalmente de sustancias orgánicas basadas en resinas ó polímeros modificados de origen natural y que poseen fuerza mecánica - apreciable. Y que pueden en su mayoría ser moldeados, moderados ó --- polimerizados directamente en cuanto a forma".

Las propiedades físicas, químicas y mecánicas de un plástico están determinadas por la estructura química, el rango de peso molecular y el alineamiento de la resina y el tipo y concentración de aditivos. La -- selección del monómero, por ejemplo, etileno, propileno, glucosa, cloru ro de vinilo, etc., determina la estructura química y el tipo de sustituyentes en y/o la cadena del polímero.

Las impurezas encontradas en los plásticos son generalmente monóme ros sin polimerizar o residuos de materiales utilizados en el procesa-- miento. Estas impurezas representan sólo el 1% del polímero y no inter actúan con el contenido a ser empacado. Por otra parte, algunos aditi-- vos necesarios para procesar polímeros y obtener recipientes, películas ó láminas pueden estar presentes en concentraciones relativamente eleva-- das e interactuar con el producto.

Los problemas más importantes que pueden presentarse cuando se usan recipientes de plástico para empacar preparaciones de sales de rehidra-- tación oral son:

Sorción.-- es la unión de un soluto al plástico, este fenómeno fisi-- químico está relacionado con las propiedades de los plásticos y la es-- tructura del fármaco u otros componentes solubles en la preparación. -- Los factores determinantes del grado de sorción incluyen el pH, el siste-- ma de solvente, la concentración del soluto, temperatura y estructura -- química del polímero. En general las sustancias farmacéuticas utiliza-- das a concentraciones muy bajas y los preservativos, son los que sufren con mayor frecuencia este fenómeno (9).



Permeación.— la estabilidad de las formas farmacéuticas en recipientes de plástico, depende de su permeabilidad de éstos a la humedad, gases y luz. La ganancia o pérdida excesiva de agua, oxígeno o compuestos orgánicos volátiles pueden causar deterioro químico o fisicoquímico en el producto. De esta manera, se debe hacer un estudio particular para cada formulación que pretenda ser empacada en un recipiente de plástico.

Para este caso particular, donde se trata con una forma farmacéutica sólida (polvos); se ha encontrado que el riesgo de interacción es mínimo, sin embargo, es probable que los productos aquí estudiados sean sensibles a la humedad, por lo cual es mejor utilizar laminados.

Papeles y laminados, éstos se utilizan preferentemente como empaques para tabletas y polvos, sin embargo constituyen el problema más frecuente para la estabilidad del producto, cuando no se seleccionan apropiadamente, o por el mal sellado de éstos.

Entre los empaques más utilizados tenemos: Celopolial; cuya composición por capas es:

Poliétileno  
Aluminio  
Poliétileno  
Celofán

Polibond; cuya composición es:

Poliétileno  
Papel bond

Alubond; cuya composición es:

Poliétileno

Aluminio

Poliétileno

Papel bond

Estos son los tipos de empaque más comunes que se emplean como envase primario para muchas formulaciones sobre todo en polvos; su efectividad radica principalmente en seleccionar la composición adecuada que se requiera de acuerdo a las condiciones a las que el producto se exponga - en las diferentes regiones.

Los porcentajes de composición de las diferentes capas que forman - los materiales de empaque fueron utilizados de acuerdo a especificaciones proporcionadas por el proveedor.

### III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.--

En la formulación de sales de rehidratación oral que se maneja actualmente en el cuadro básico de medicamentos del sector salud y que es sugerida por la OMS, se ha detectado que presenta inestabilidad en algunas regiones de la República, sobre todo en las de clima cálido en donde el producto, cambia de color de blanco a amarillo, se sospecha que esta coloración es debida a la degradación de la glucosa (19) influyendo probablemente la permeabilidad del empaque a la humedad.

Con la finalidad de efectuar una comparación entre la formulación actual y una alternativa en la cual sólo se sustituye el bicarbonato de sodio por el citrato trisódico, se realizarán pruebas de estabilidad acelerada mediante las cuales se podrá garantizar que la dosis efectiva de los principio activos se mantendrá durante un tiempo razonable, y que no se producirán reacciones de degradación que puedan traer como consecuencia el peligro de formación de sustancias tóxicas ó la producción de sustancias inestables. Así como el evitar el cambio en la apariencia física del medicamento durante el tiempo de vida de anaquel que se determine.

Además de estudiar la estabilidad en dos formulaciones distintas, se comparan dos empaques y determinan que el empaque brinde mayor protección al producto contra la humedad, la cual probablemente sea un factor determinante la estabilidad del producto.

#### IV OBJETIVOS.

IV.1 Someter a pruebas de estabilidad acelerada una combinación de sales de rehidratación oral con 2 materiales de empaque.

IV.2 Comparar la estabilidad de los dos productos.

IV.3 Elegir la formulación más estable, en el material de empaque que de mayor protección al producto.

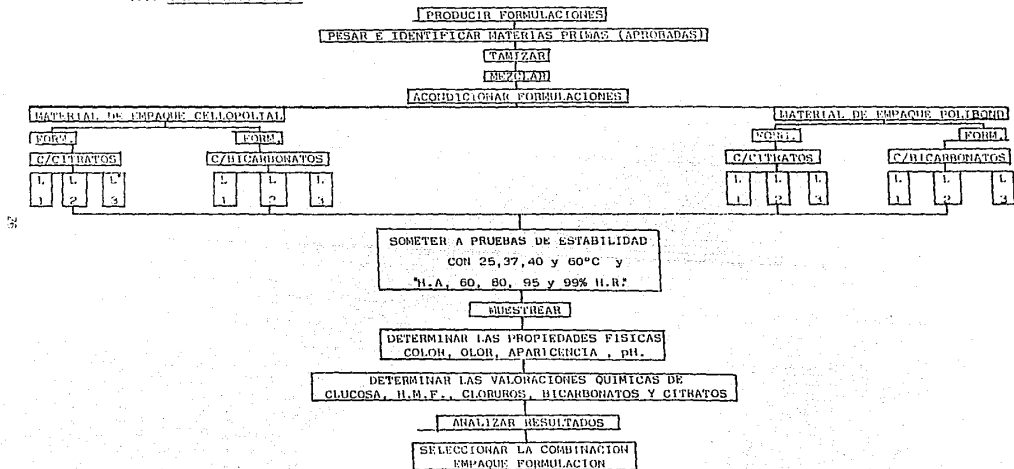
## V HIPOTESIS.-

V.1 La humedad presente en el producto así como la que penetra a través del material de empaque favorece la disociación del bicarbonato de sodio generándose un medio ácido, que acelera una reacción de degradación de la glucosa (19). Se busca estudiar las consecuencias de este hecho en la formulación propuesta, contrastándola contra la que contiene bicarbonato de sodio.

V.2 El empaque menos permeable a la humedad evitará que se acelere la degradación de la glucosa por lo que se logrará una mayor estabilidad en ambas formulaciones.

VI PLANEACION

VI.1 DIAGRAMA DE FLUJO



NOTA: L = LOTE  
 H.A = HUMEDAD AMBIENTAL  
 H.R = HUMEDAD RELATIVA

## VI.2 MATERIAL.-

Matraces volumétricos de 250 ml.  
Matraces volumétricos de 25 ml.  
Matraces volumétricos de 100 ml.  
Vasos de precipitados de 250 ml.  
Vasos de precipitados de 100 ml.  
Espátula de cromo-niquel.  
Pipetas volumétricas de 5 ml.  
Pipetas volumétricas de 10 ml.  
Pipetas volumétricas de 1 ml.  
Barras magnéticas.  
Probetas de 50 ml.  
Probetas de 100 ml.  
Buretas de 10 ml.

## VI.3 EQUIPO.-

Espectrofotometro Beckman modelo 25.

Flamómetro Corning modelo 400, con lámparas de sodio y potasio.

Karl Fisher Automat modelo 633, con buretas de llenado automático y dispositivo para indicar el punto de equivalencia.

Polarímetros SR 6-5 860

Estufas de temperatura controlada.

Potenciómetro Beckman modelo 708

Cámaras de vidrio cerradas herméticamente para conservar la humedad

#### VI.4 METODOLOGIA.-

##### VI.4.1. Fabricación de lotes piloto.-

###### Tipos de formulación:

FORMULACION A		FORMULACION B	
Dextrosa anhidra	20.0 g.	Dextrosa anhidra	20.0 g.
Citrato trisódico dihidra- tado	2.9 g.	Cloruro de sodio	2.5 g.
Cloruro de sodio	3.5 g.	Bicarbonato de sodio	2.5 g.
Cloruro de potasio	<u>1.5 g.</u>	Cloruro de potasio	<u>1.5 g.</u>
	27.9 g./sobre		27.5 g./sobre

###### Procedimiento:

- 1) Tamizar todos los ingredientes por malla 20.
- 2) Mezclar durante 15 minutos. y acondicionar .

##### VI.4.2 PREPARACION DE LAS SOLUCIONES.-

Las diferentes condiciones de humedad relativa, se controlan mediante el uso de soluciones saturadas de las siguientes sales:

<u>Sal utilizada</u>	<u>HR obtenida en %</u>
Bromuro de sodio	60
Cloruro de amonio	80
Fosfato de sodio dibásico	95
Nitrato de plomo	99



Disolver la cantidad necesaria de cada una de las sales en agua, hata lograr la saturación.

Estas soluciones se colocan en el fondo de las cámaras de vidrio y se cerrarán herméticamente, controlando su temperatura al introducirlas a estufas de temperatura controlada.

#### VI.4.3 EVALUACION DE LAS VARIABLES DE RESPUESTA.-

pH: reconstituir el equivalente a un sobre de cada una de las formulaciones, en 1 litro de agua, ajustar el potenciómetro con un amortiguador pH=7, y una vez calibrado el aparato se produce a determinar el pH de la solución.

Hidroxi metil furofural: en un matraz volumétrico de 250 ml colocar 6.8750 g del polvo de los electrolitos de ambas formulaciones, agregar 100 ml de agua y agitar hasta disolver, llevar el volúmen con agua y mezclar.

Transferir 5 ml de la solución anterior a un matraz volumétrico de 25 ml y llevar al volúmen con agua.

Determinar la absorvancia de la solución en celdas de 1 cm en el -- espectrofotómetro, usando como blanco agua, a una longitud de onda de -- 284 nm.

Glucosa: en un matraz volumétrico de 250 ml colocar 6.875 g de polvo, adicionar 100 ml de agua y mezclar, adicionar 0.5 ml de amonio solución prueba agitar, llevar al volúmen con agua y mezclar.

Dejar la solución en reposo durante 30 minutos y determinar la rotación angular en un tubo de 200 mm a una temperatura de 25°C. Efectuar -- una determinación en blanco y hacer las correcciones necesarias.

## Cálculos

(ec. No. 7)

$$(\text{Lec. de muestra} - \text{Lec. blanco}) (0.9477) \left(\frac{200}{20}\right) = \text{g gluc}$$

Citrato de Sodio.- En un matraz volumétrico de 250 de polvo correspondiente a la formulación con citratos, a agua y mezclar.

De la solución anterior tomar una alícuota de 10 ml con u. volúmetrica, colocarla en un vaso de precipitados de 100 ml. E a sequedad, redissolver en 50 ml de ácido acético glacial, agitar 15 minutos y valorar con ácido perclórico 0.1 N y calcular el pun equivalencia potenciométricamente usando un sistema de electrodo v. calomel. Efectuar una determinación blanco y hacer las correcciones.

Cada ml de ácido perclórico 0.1 N equivale a 9.803 mg de  $\text{C}_6\text{H}_5\text{Na} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Cálculos:

(ec. No. 8)

$$\frac{\text{ml gastados} \times 1 \times 9.803 \times 250/10}{\text{peso de la muestra en mg}} = \text{g de citratos/g de muestra}$$

Bicarbonato de Sodio.- En un matraz volumétrico de 250 ml colocar - 6.875 g de polvo correspondiente a la formulación con bicarbonatos, agregar 100 ml de agua mezclar hasta disolver, llevar a volumen con agua. -- De la solución anterior tomar alícuota con una pipeta volumétrica. Agregar 3 gotas de naranja de metilo solución indicadora y titular con ácido sulfúrico 0.1 N, cada ml de ácido sulfúrico 0.1 N equivalente a ----- 84.01 mg de  $\text{NaHCO}_3$ .

Sodio y potasio.— Solución estándar; pesar 5.24 g de cloruro de sodio reactivo analítico y 1.5g de cloruro de potasio reactivo analítico y llevar a 1000 ml con agua agitar hasta disolución total. (esta solución contiene el equivalente a 2.06 g de sodio y 0.787 g de potasio).

Solución problema.— Colocar en un matraz volumétrico de 250 ml --- 6.875 g de polvo, agregar agua para disolver y llevar al volumen con --- agua.

Procedimiento.— Prender el flamómetro, ajustar la flama, lavar con agua destilada y colocar el filtro para sodio, ajustar a cero con agua destilada y después a 50 con la solución estándar, lavar con agua destilada cerciorándose de que la aguja marque cero y tomar la lectura del problema, lavar con agua hasta que la aguja marque cero.

Cambiar el filtro para potasio, ajustar nuevamente a cero, ajustar a 20 con la solución estándar, lavar con agua y tomar la lectura de la solución problema.

Cálculos:

(ec. No. 9)

$$\text{Sodio} = \frac{\text{Lec. mta.}}{\text{Lec. stand.}} \times \frac{\text{Peso st. (g)}}{\text{Peso mta. g}} \times \frac{23}{58.44} = \text{g de sodio/g de muestra}$$

(ec. No. 10)

$$\text{Potasio} = \frac{\text{Lec. mta.}}{\text{Lec. stand.}} \times \frac{\text{Peso st. (g)}}{\text{Peso mta. (g)}} \times \frac{39.097}{74.55} = \text{g de potasio/g de muestra}$$

Cloruros.— De la solución empleada para la valoración de sodio y potasio transferir una alícuota de 50 ml a un matraz erlenmeyer de 250ml, añadir 3 ml de ácido nítrico, agitar la muestra, añadir poco a poco y con agitación constante 50 ml de solución valorada de nitrato de plata 0.1 N, añadir 5ml de nitrobenzono, agitando vigorosamente durante 1 minuto, añadir 2 ml de sulfato férrico amoniacal solución prueba titular el exceso-

de nitrato de plata con solución de tiocianato de potasio 0.1N. Cada - ml de nitrato de plata 0.1 N equivale a 3.5453 de cloruro, presente en la muestra.

Cálculos:

(ec. No. 11)

$$\frac{(\text{ml de tiocianato de potasio}) \times 1 \times 3.535 \times 1000/50}{\text{Peso muestra(mg)}} = \text{g de Cloruros}$$

#### VI.4.4 VARIABLES DE RESPUESTA.-

Las variables de respuesta y sus límites se muestran en la Tabla I

TABLA I LIMITES DE LAS VARIABLES DE RESPUESTA

<u>VARIABLES DE RESPUESTA</u>	<u>LIMITE</u>
Color	Blanco
Olor	Inodoro
Apariencia física	Polvo granulado
Textura	Sin grumos
pH	6.8 - 7.8
Hidroximetilfurfural (Producto de degradación de la glucosa)	Máximo 0.25
Glucosa	92.5 - 107.5%
Citratos	90 - 110%
Bicarbonatos	90 - 110%
Sodio	92.5 - 107.5%
Potasio	92.5 - 107.5%
Cloruros	92.5 - 107.5%

## VI.5 DESARROLLO EXPERIMENTAL.-

### VI.5.1 CONDICIONES DE LAS PRUEBAS DE ESTABILIDAD.-

Una vez acondicionadas las formulaciones en ambos tipos de material de empaque se someterán a pruebas de estabilidad acelerada a cuatro temperaturas y cinco humedades relativas de acuerdo a la siguiente matriz - de tratamientos.

#### TEMPERATURA

%	HR	FORMULACION	<u>CELOPOLIAL</u>				<u>POLIBOND</u>			
			25°C	37°C	45°C	60°C	25°C	37°C	45°C	60°C
H.A		A								
		B								
60		A								
		B								
80		A								
		B								
95		A								
		B								
99		A								
		B								

donde: %HR = por ciento de humedad relativa

A = formulación con citratos

B = formulación con bicarbonatos

HA = humedad ambiental

### VI.5.2 TIEMPOS DE MUESTREO.-

El estudio de estabilidad tendrá una duración de tres meses y las - muestras se retirarán de la siguiente manera:

Primer mes, cada semana  
Segundo mes, cada 15 días.  
Tercer mes, cada 15 días

El muestreo se realizó de la siguiente manera:

De cada una de las formulaciones se tenían 3 lotes y cada una de las muestras era por duplicado para cada una de las temperaturas (cuatro) y - cada una de las humedades (cinco), haciendo un total de 240 por cada muestreo; realizando un total de 8 muestreos.

### VI.5.3 MODELO ESTADISTICO.-

$$Y_{ijklm} = M + F_i + E_j + H_k + T_l + FE_{ij} + FT_{il} + EH_{jk} + ET_{jl} + HT_{kl} + Em(ijkl)$$

Donde

Y es la variable de respuesta

M es la media poblacional

F<sub>i</sub> es la formulación

E<sub>j</sub> es el empaque

H<sub>k</sub> es la humedad

T<sub>l</sub> es la temperatura

FE<sub>kj</sub> es la interacción entre la formulación y el empaque

FH<sub>ik</sub> es la interacción entre la formulación y la humedad

FT<sub>il</sub> es la interacción entre la formulación y la temperatura

EH<sub>jk</sub> es la interacción entre el empaque y la humedad

ET<sub>jl</sub> es la interacción entre el empaque y la temperatura

HT<sub>kl</sub> es la interacción entre el humedad y la temperatura

Em(ijkl) es el error experimental.

En la construcción de la tabla de análisis de la varianza (ANAEVA) se utilizaron las siguientes ecuaciones:

FV	gl	SC	MC	Fc
Fi	1	$1 \frac{SY_{i...}^2}{40} - \frac{Y_{....}^2}{80}$	$2 SC_F/1$	$MC_F/MC_E$
Ej	1	$3 \frac{SY_{.j..}^2}{40} - 2$	$SC_E/1$	$MC_E/MC_E$
Hk	4	$4 \frac{SY_{..k.}^2}{16} - 2$	$SC_H/4$	$MC_H/MC_E$
Tl	3	$5 \frac{SY_{...l}^2}{20} - 2$	$SC_T/3$	$MC_T/MC_E$
FEij	1	$\frac{SSY_{ij..}^2}{20} - 1 - 3$	$SC_{FE}/1$	$MC_{FE}/MC_E$
FHik	4	$\frac{SSY_{i.k.}^2}{8} - 1 - 4 + 2$	$SC_{FH}/4$	$MC_{FH}/MC_E$
FTil	3	$\frac{SSY_{i..l}^2}{10} - 1 - 5 + 2$	$SC_{FT}/3$	$MC_{FT}/MC_E$
EHjk	4	$\frac{SSY_{ijk.}^2}{8} - 3 - 4 + 2$	$SC_{EH}/4$	$MC_{EH}/MC_E$
ETjl	3	$\frac{SSY_{ij.l}^2}{10} - 3 - 5 + 2$	$SC_{ET}/3$	$MC_{ET}/MC_E$
HTkl	12	$\frac{SSY_{.kl}^2}{4} - 4 - 5 + 2$	$SC_{HT}/12$	$MC_{HT}/MC_E$
ERROR	43			
TOTAL	79			

$$ERROR = SC_{total} - Total$$

$$SC_{total} = SSSSY_{ijkl}^2 - \frac{Y_{....}^2}{80}$$

Donde:

FV es la fuente de variación

GL son los grados de libertad

SC es la sumatoria de cuadrados

MC es la medida cuadrada

Fc es la F calculada

E Es el error experimental

S Sumatoria

El muestreo estadístico utilizado para estudiar el efecto del citrato trisódico dihidratado y el bicarbonato de sodio es el siguiente:

$$Y_{ijklm} = M + E_j + H_k + T_l + EH_{jk} + ET_{jl} + HT_{kl} + Em(jkl)$$

En éste, se elimina el efecto de la formulación, y sus respectivas interacciones. Debido a que en la formulación A (formulación con citrato de sodio dihidratado) no existe bicarbonato de sodio y viceversa.



## VII RESULTADOS DE LA EVALUACION DE LAS VARIABLES DE RESPUESTA

### VII.1 RESULTADOS DE LAS PROPIEDADES ORGANOLEPTICAS.-

En las siguientes tablas se señalan de una manera resumida las propiedades organolépticas de textura (tabla II), color (tabla III) y forma ción de grumos (tabla IV); a lo largo de los tres meses del estudio de estabilidad, con la finalidad de simplificar los datos sólo se seleccionaron observaciones promedio de muestras tomadas a tres diferentes tiempos (inicial, 30 días y 90 días), bajo las diferentes condiciones de humedad relativa, temperatura y material de empaque ya mencionadas.

TABLA II

VARIACION DE LA TEXTURA

% HR	CELOPOLIAL												POLIBOND												
	25°C			37°C			45°C			60°C			25°C			37°C			45°C			60°C			
	I	30	F	I	30	F	I	30	F	I	30	F	I	30	F	I	30	F	I	30	F	I	30	F	
HA	A	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
60%	A	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	3	1	2	3		
	B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	2	3	1	2	3		
80%	A	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	3	1	3	3		
	B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	3	1	1	1	1	1	1	2	3	1	3	3		
95%	A	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	1	2	3	1	3	3	
	B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	3	1	1	1	1	1	2	1	2	3	1	3	3	
99%	A	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	1	1	1	1	2	1	2	3	1	3	3
	B	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	3	1	1	1	1	1	2	1	2	3	1	3	3

SIMBOLOGIA

NORMAL 1 I OBSERVACION INICIAL  
 HUMEDAD 2 30= OBSERVACION A 30 DIAS  
 LICUADA 3 F= OBSERVACION FINAL  
 HA=HUMEDAD AMBIENTE

CONDICIONES: diferentes temperaturas, humedades relativas y material de empaque.  
 Los datos obtenidos son un promedio de tres observaciones.

TABLA III

VARIACION DEL COLOR

% HR	CELOPOLITAL												POLIBOND												
	25°C			37°C			45°C			60°C			25°C			37°C			45°C			60°C			
	I	30	F	I	30	F	I	30	F	I	30	F	I	30	F	I	30	F	I	30	F	I	30	F	
HA	A	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	B	1	1	1	1	1	1	2	2	1	3	4	1	1	1	1	1	1	1	2	3	1	2	3	3
60%	A	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	3	2	1	3	2	2
	B	1	1	1	1	1	1	2	3	1	3	3	1	1	1	1	1	1	1	3	4	1	4	4	4
80%	A	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1	3	2	2	2
	B	1	1	1	1	1	2	1	2	3	1	3	3	1	1	1	1	2	1	3	4	1	4	4	4
95%	A	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	2	2	2
	B	1	1	1	1	2	1	2	3	1	4	1	1	1	1	1	1	1	1	3	4	1	3	4	4
99%	A	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	2	1	3	2	2	2
	B	1	1	1	1	1	1	1	2	3	1	3	4	1	1	1	1	1	1	4	4	1	4	4	4

SIMBOLOGIA

- BLANCO 1 I = OBSERVACION INICIAL
- CREMA 2 30= OBSERVACION A 30 DIAS
- AMARILLO 3 F = OBSERVACION FINAL
- CAFE 4 HA = HUMEDAD AMBIENTE

CONDICIONES: diferentes temperaturas, humedades relativas y materiales de empaque.

Los datos obtenidos son un promedio de tres observaciones.

TABLA IV

APARICION DE GRUMOS

% HR	CELOPOLIAL												POLIBOND													
	25°C			37°C			45°C			60°C			25°C			37°C			45°C			60°C				
	I	30	F	I	30	F	I	30	F	I	30	F	I	30	F	I	30	F	I	30	F	I	30	F		
11A	A	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	3
	B	1	1	1	1	1	3	1	3	3	1	3	3	1	1	3	1	1	3	1	1	3	1	3	3	
60%	A	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	3	1	1	2	1	1	2	1	3		1	3		
	B	1	1	2	1	3	2	1	3	3	1	3	3	1	1	3	1	3	3	1	3		1	3		
80%	A	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	3	3	1	2	3	1	3	3	1	3		1	3		
	B	1	1	2	1	3	2	1	3	3	1	3	3	1	3	3	1	3	3	1	3		1	3		
100%	A	1	2	1	1	2	2	1	2	2	1	2	3	1	2	3	1	3		1	3		1	3		
	B	1	2	2	1	3	2	1	3	3	1	3	3	1	3	3	1	3		1	3		1	3		
90%	A	1	2	1	1	2	2	1	2	2	1	2	3	1	2	3	1	3		1	3		1			
	B	1	2	3	1	2	3	1	3	3	1	3	3	1	3	3	1	3		1	3		1			

SIMBOLOGIA

SIN GRUMOS 1

POCOS GRUMOS 2

MUCHOS GRUMOS 3

11A= HUMEDAD AMBIENTAL

I= OBSERVACION INICIAL

30= OBSERVACION A 30 DIAS

F= OBSERVACION FINAL

CONDICIONES: diferentes temperaturas, humedades y material de empaque.

Los datos obtenidos son un promedio de tres observaciones.

## VII.2 RESULTADOS DE LAS VARIABLES QUIMICAS.-

Debido a que en la mayoría de los casos el porcentaje de degradación de los componentes, (sobre todo en la formulación A) fué muy bajo a lo largo del tiempo; no pudo aplicarse el modelo cinético de Arrhenius, en el cual se necesita que la degradación mínima sea del 30% (15) para poder inferir el tiempo de vida de anaquel. De esta manera, se optó por utilizar un modelo, donde los resultados se expresan como áreas bajo la curva de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$A = \frac{Ax}{2} (Y_1 + Y_5) + Y_2 + Y_3 + Y_4$$

Donde:

A es igual al área bajo la curva

X tiempo de muestreo

Y<sub>0</sub> concentración inicial

Y<sub>n</sub> concentración final en un tiempo t

Por medio de este modelo, también fue posible simplificar el gran número de datos obtenidos y con estos valores se construyeron las matrices experimentales para cada variable de respuesta.

Las siguientes tablas muestran el área bajo la curva para cada una de las siguientes variables; glucosa, pH, hidroximetilfurfural, citratos y bicarbonatos.

Cuando el área bajo la curva tiene un valor de 56, tenemos un valor óptimo de estabilidad, es decir, un 100% de valoración de la variable estudiada, donde al realizar los cálculos de áreas bajo la curva, sólo se tomaron en consideración los puntos correspondientes a los dos primeros meses de muestreo, debido a que en el último mes, las muestras sufrieron

gran deterioro, (sobre todo en el empaque polibond) lo que hacía poco --  
confiables los resultados. Sólo para el caso de hidroximetilfurfural, -  
el valor óptimo de estabilidad varía, esto es, cuando es cero, nos indi-  
ca una mayor estabilidad, debido a que éste está ausente.

Para cada tabla de área bajo la curva se anexa su tabla de ANADEV, -  
la cual nos indica las interacciones más significativas.

TABLA V

VALORES DE AREA BAJO LA CURVA PARA GLUCOSA

		C E L O P O L I A L				P O L I B O N D			
E N R. FORM.		25°C	37°C	45°C	60°C	25°C	37°C	45°C	60°C
H. A.	A	56	56	56	56	56	56	56	56
	B	56	56	56	53.725	56	49	49	47.775
80%	A	56	56	56	56	56	56	55.212	53.37
	B	56	56	56	54.0704	56	54.775	33.425	9.45
50%	A	56	56	56	56	56	56	55.212	53.462
	B	56	56	56	55.7243	56	54.425	47.773	21.35
95%	A	56	56	56	55.475	56	56	55.212	52.762
	B	56	56	55.8243	50.9225	56	47.775	45.325	22.4
99%	A	56	56	56	55.475	56	56	55.212	53.287
	B	56	56	55.6493	50.2225	56	47.775	34.5	24.5

CONDICIONES: diferentes temperaturas, humedades relativas y material de empaque.

Valores obtenidos de 3 lotes analizados por duplicado.

TABLA VI

TABLA DE ANADEVVA PARA LA GLUCOSA

FUENTES DE VARIACION	gl	SC	MC	F
Fi	1	866.55125	866.55125	5.90*
Ej	1	819.90415	319.90415	5.24*
Hk	4	128.760	32.19	158.99**
Tl	3	997.815	332.607	15.38**
FEij	1	659.481	659.481	7.76
FHik	4	98.2631	24.565775	208.34**
FTil	3	831.7508	277.2502667	18.46**
EHjk	4	107.664	26.916	190.15**
ETjl	3	640.0191	213.3397	23.99**
HTkl	12	247.4184	20.6182	248.23**
Error	43	220079.0348	5118.117088	
TOTAL	79	225544.1319		

Nota: \*\* Indica que la fuente de variación es altamente significativa

\* Indica que la fuente de variación es significativa.

Para todas las tablas de ANADEVVA, se utilizó un  $\alpha = 0.05$



TABLA VII

VALORES DE AREA BAJO LA CURVA PARA EL pH

C E L O P O L I A L					P O L I B O N D				
% H. R. FORN.		25°C	37°C	45°C	60°C	25°C	37°C	45°C	60°C
11.1	A	56.273	56.126	55.207	55.653	55.792	55.878	55.792	55.653
	B	54.7711	54.7841	55.0298	55.1369	55.0931	48.1621	48.8504	48.6839
20%	A	56.315	56.189	55.930	55.653	55.991	56.084	55.083	53.723
	B	54.9636	54.7715	54.8439	55.9538	55.461	24.5504	35.2709	35.4630
30%	A	56.315	56.126	55.953	55.770	56.231	55.962	54.803	53.965
	B	55.8915	54.9437	54.8145	55.6955	55.454	56.2121	56.2639	35.2572
45%	A	56.315	56.273	55.953	55.309	55.944	55.785	54.894	54.665
	B	52.7691	55.5464	54.6192	56.5365	54.7291	55.3896	57.0101	24.8087
99%	A	56.315	56.126	55.861	55.043	56.168	55.815	54.729	52.926
	B	55.783	54.9437	55.0018	56.8757	55.6528	24.5504	47.9038	49.8638

CONDICIONES: diferentes temperaturas, humedades relativas y material de empaque.

Valores obtenidos de un promedio de tres lotes analizados por duplicado.

45

TABLA VIII

TABLA DE ANADEVIA PARA EL pH

FUENTE DE VARIACION	SC	gl	MC	F
Fi	481.59049	1	481.59049	10.97**
Ej	460.16519	1	460.16519	11.90**
Hk	118.29	4	29.5725	178.79**
Tl	226.10565	3	75.36855	70.15**
FEij	345.87791	1	345.87791	15.28**
FHik	109.83805	4	27.459513	192.55**
FTil	151.64073	3	50.54691	104.60**
EHjk	126.90133	4	31.725333	166.66**
ETjl	249.27	3	83.09	63.63**
HTkl	325.04	12	27.086667	195.20**
ERROR	227358.94	43	5287.4172	
TOTAL	2594.7194			

Nota: \*\* La fuente de variación es altamente significativa.

TABLA IX

VALORES DE AREA BAJO LA CURVA PARA HIDROXIMETILFURFURAL

C E L O P O L I A L					P O L I B O N D				
20 R. FORM.		25 °C	37 °C	45 °C	60 °C	25 °C	37 °C	45 °C	60 °C
H. A.	A	0	0	0	0	0	0	0	0
	B	2.0401	4.41	4.0666	16.0846	9.9869	12.6826	26.943	29.735
50%	A	0	0.84	8.4	10.5	0	4.48	9.24	20.86
	B	2.7786	2.9305	1.9187	8.5011	2.3655	1.6859	32.8715	34.0788
50%	A	0	3.08	7.896	10.36	0	4.2	9.8	17.64
	B	2.9148	3.6445	2.1644	10.3565	1.5151	9.8703	32.3484	40.383
95%	A	0	2.94	8.68	12.18	0	3.36	10.36	16.52
	B	2.3824	2.5788	4.0642	15.2379	5.3886	22.2064	34.3799	36.3972
99%	A	0.56	2.8	8.12	11.48	0	4.2	11.2	23.94
	B	1.6194	2.8458	4.3435	11.1149	2.7681	2.8073	33.0666	37.5417

CONDICIONES: diferentes temperaturas, humedades relativas y empaque.

Valores obtenidos de un promedio de tres lotes analizados por duplicado.

**TABLA X**

**TABLA DE ANADEVA PARA HIDROXIMETILFURFURAL**

	S.C.	gl	M.C.	F.
Fi	1061.3007	1	1061.3007	31.78**
Ej	1539.9107	1	1539.9107	46.11**
Hk	175.51413	4	43.8785325	1.31
Tl	3364.7073	3	1121.5691	35.53**
F Eij	813.19758	1	813.19758	24.35**
F Hik	230.70486	4	57.676215	1.72
F Tl1	270.1013	3	90.03376667	2.69
E Hjk	27.7719	4	6.942975	0.20
E Tj1	3123.5815	3	1041.193833	31.18**
H Tk1	257.9754	12	21.49795	0.64
ERROR	1435.885273	43	33.39268077	
TOTAL	9428.880097	79		

**Nota: \*\* Interacciones altamente significativas.**

TABLA XI

VALORES DE AREA BAJO LA CURVA PARA CITRATOS

C E L O P O L I A L					P O L I B O N D				
% H R. FORM.		25°C	37°C	45°C	60°C	25°C	37°C	45°C	60°C
H. A.	A	48.9745	49.6405	52.8535	48.0725	53.189	53.469	50.673	49.983
	B								
60%	A	54.32	51.817	49.682	47.792	51.373	52.185	49.028	50.009
	B								
50%	A	49.154	50.715	49.626	47.488	50.953	49.546	47.887	47.691
	B								
45%	A	50.445	49.962	47.957	45.678	47.687	49.861	45.874	45.405
	B								
99%	A	49.637	49.91	49.525	45.944	50.099	47.467	45.902	45.486
	B								

CONDICIONES: diferentes temperaturas, humedades relativas y material de empaque.

Valores obtenidos de un promedio de tres lotes analizados por duplicado.

TABLA XII

TABLA DE ANADEVA PARA CITRATOS

FUENTE DE VARIACION	gl	SC	MC	F.
EJ	1	0.725763	0.725763	0.43
Hk	4	67.124366	16.7810915	10.04
Tl	3	69.152829	23.050943	13.78
EHjk	4	15.18736	3.79684	2.27*
ETkl	3	11.2332	3.7444	2.24*
HTkl	12	14.07418	1.17284833	0.7*
ERROR	52	20.064982	1.672081833	
TOTAL	79	197.56268		

Nota: \* Interacción significativa

TABLA XIII

VALORES DE AREA BAJO LA CURVA PARA BICARBONATOS

		C E L O P O L I A L				P O L I B O N D			
T N R.	FORM.	25°C	37°C	45°C	60°C	25°C	37°C	45°C	60°C
H. A.	A								
	B	55.7161	54.6395	53.0365	54.6395	53.0348	46.4397	45.4965	44.8248
60%	A								
	B	54.649	55.447	54.376	53.0285	53.0348	54.383	46.4397	22.883
50%	A								
	B	58.3324	53.0131	54.3021	51.3957	53.0348	54.383	47.383	21.2681
95%	A								
	B	56.98	42.3776	53.8513	54.3021	57.0766	53.0348	50.8816	51.4199
99%	A								
	B	55.7235	53.0285	54.1135	53.0285	53.0348	49.267	22.883	21.2681

CONDICIONES: diferentes temperaturas, humedades relativas y material de empaque.

Valores obtenidos de un promedio de tres lotes analizados por duplicado.

TABLA XIV

TABLA DE ANADEVIA PARA BICARBONATOS

FUENTE DE VARIACION	gl	SC	MC	F
EJ	1	761.338263	761.338263	24.78**
Hk	4	231.863239	57.96580975	1.88
Tl	3	816.410304	272.136768	886**
EHjk	4	361.616032	90.404008	2.94
ETj1	3	670.76113	223.5870433	7.28**
HTk1	12	587.20266	48.933555	1.59
ERROR	12	368.64648	30.72054	
TOTAL	39	3797.838108		

Nota: \*\* Interacción altamente significativa.



## VIII ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS.

### COMPARACION ENTRE LAS DOS FORMULAS.°

#### VIII.1 Comparación física.-

los estudios de estabilidad de acuerdo a las características organolépticas son:

La formulación A en papel Polibond; hay gran penetración de humedad se observa una compactación del polvo, con presencia de grumos la muestra se observa de un ligero color amarillento sin tener ninguna olor extraño.

Formulación A en papel Celopolial, las características físicas y organolépticas del polvo se conservan, la penetración de humedad es casi nula, encontrándose apenas incipientes grumos.

Formulación B en Polibond, hay gran penetración de la humedad al grado de licuar la muestra totalmente después de 1½ meses además se observa la aparición de color, que va desde un tenue color crema hasta café oscuro, con un olor a caramelo, lo que muestra una franca inestabilidad de la fórmula.

Formulación B en Celopolial, la muestra está más protegida de la humedad ya que tan solo se llegan a formar grumos pero su color a medida transcurre el tiempo y aumenta la temperatura va cambiando, lo mismo sucede con Polibond cuyo color va del crema hasta el café oscuro obteniéndose una masa compacta con color a caramelo lo que muestra la inestabilidad de la formulación.

## VIII.2 Comparación química.

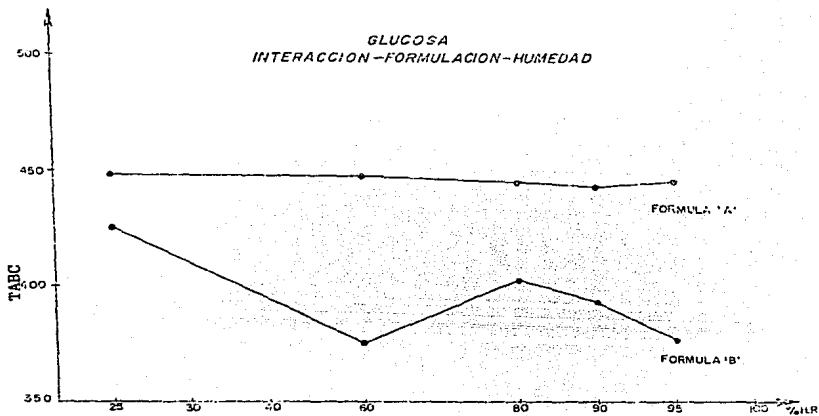
La fórmula A muestra mayor estabilidad debido a que no hay ningún tipo de interacción entre sus componentes, en cambio en la formulación B se observa un cambio de color muy brusco, esto se debe a que entre sus componentes hay una reacción de hidrólisis favorecida por la formación de un medio ácido debido a la presencia del bicarbonato de sodio, este medio ácido hace que la molécula de glucosa se deshidrate perdiendo agua y dando lugar a un compuesto de color llamado 5-HMF, el cual se puede detectar a la luz ultravioleta a 284 nm.

A continuación se hace una discusión de cada una de las interacciones más significativas de acuerdo con las Tablas de ANADEV, para cada variable de respuesta.

### VIII.2.1 GLUCOSA

De acuerdo con la tabla VI de ANADEVa las interacciones más significativas para la glucosa son las siguientes:

FIGURA 1.- INTERACCION FORMULACION-HUMEDAD PARA LA GLUCOSA.

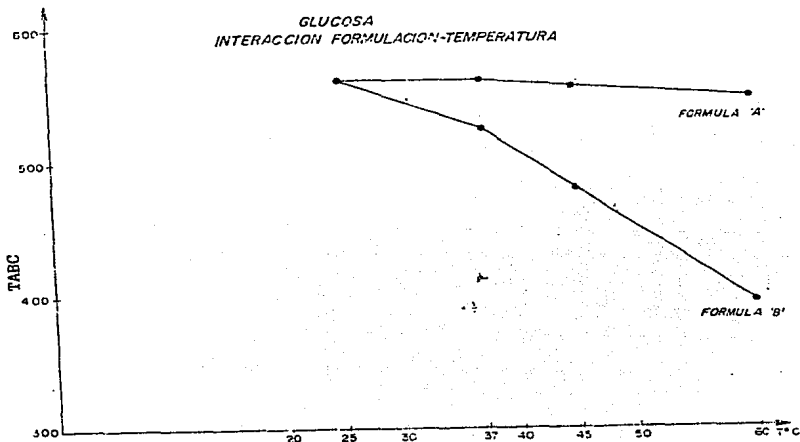


TABC= Totales de área bajo la curva

Interacción Formulación-humedad.- en la figura 1 se observa gráficamente que en la formulación A el índice de estabilidad es independiente de la humedad, además se mantiene a un nivel casi óptimo de estabilidad.- En cuanto a la formulación B se observa que el índice de estabilidad es dependiente de la humedad y de menor valor para todas las humedades que en la formulación A.

El hecho de que en la formulación B el índice de estabilidad - sea menor conforme aumente la humedad, puede explicarse si consideramos que el bicarbonato de sodio tiende a disociarse en presencia de agua generando un medio ácido, el cual propicia la descomposición de la glucosa (12).

FIGURA 2.- INTERACCION FORMULACION-TEMPERATURA PARA LA GLUCOSA



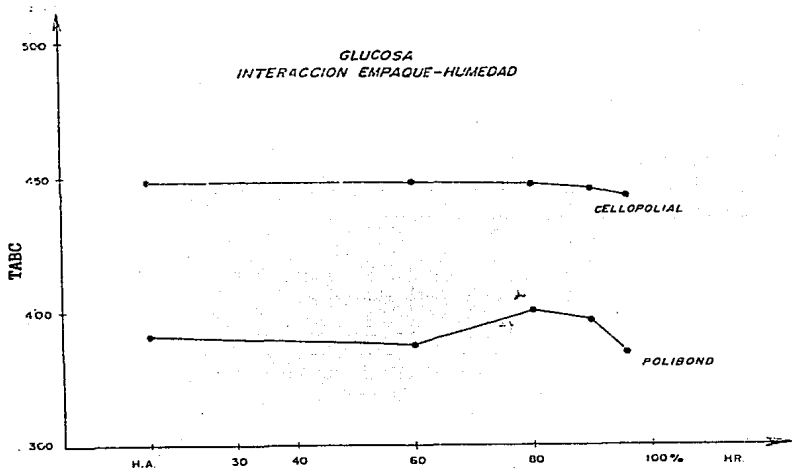
TABC= Totales de área bajo la curva

Interacción Formulación-temperatura. de acuerdo con la gráfica de la figura 2, se observa que en la formulación A, la temperatura tiene poca influencia sobre el índice de estabilidad, manteniéndose éste en un nivel casi óptimo. En cambio en la formulación B se observa que el índice de estabilidad es marcadamente dependiente de la temperatura y que el índice de estabilidad disminuye al aumentar ésta.

Esto se debe a que el bicarbonato de sodio, se empieza a descomponer a partir de los 50°C. Perdiendo dióxido de carbono(20); efecto que se observa en los sobres que contienen la formulación B, los cuales en el momento de ser muestreados a 60°C se encontraban inflados. Dicha descomposición disminuye el índice de estabilidad de la glucosa.

Por otra parte el citrato de sodio es estable a temperaturas relativamente elevadas, empezando a perder agua a los 150°C (20).

FIGURA 3.- INTERACCION EMPAQUE-HUMEDAD PARA GLUCOSA.



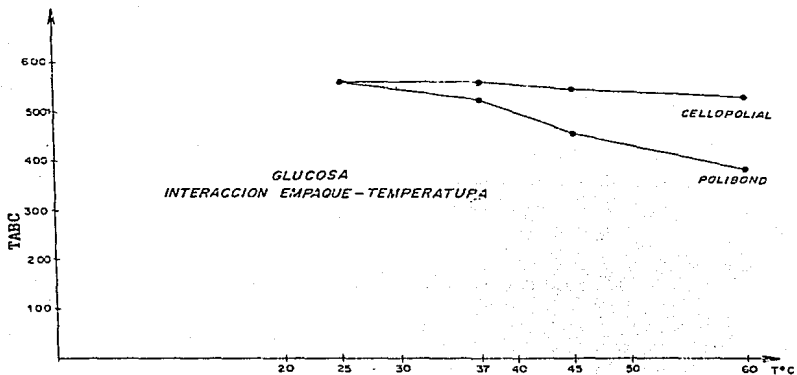
TABC= Totales de área bajo la curva

Interacción Empaque-humedad.— de la gráfica de la figura 3, se puede obtener información acerca del material de empaque que brinda mayor protección contra la humedad; en el celopolial el índice de estabilidad es independiente de la humedad, mientras que el polibond el índice de estabilidad es dependiente de ésta.

Debido a que la humedad penetra a través de este material de empaque, favoreciendo la disociación del bicarbonato de sodio, y por lo tanto una mayor degradación de la glucosa.

De aquí se concluye que el material de empaque óptimo es el celopolial.

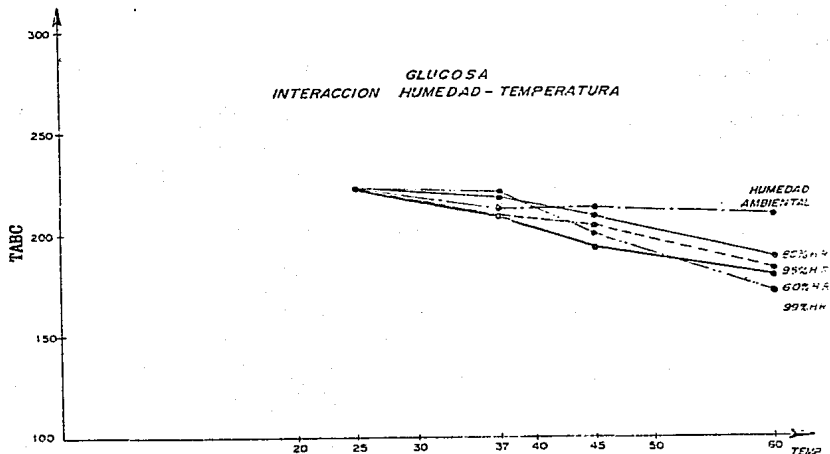
FIGURA 4.-- INTERACCION EMPAQUE-TEMPERATURA PARA LA GLUCOSA.



TABC= Totales de área bajo la curva

Interacción Empaque-temperatura. en la gráfica de la figura 4, se encuentra que el empaque Celopolial muestra una protección superior (con respecto al Polibond) que varía mínimamente con el aumento de la temperatura, variación que es más pronunciada en el empaque de Polibond y se refleja en un menor índice de estabilidad, por lo que se confirma lo concluido en la gráfica anterior; el empaque óptimo es el Celopolial.

FIGURA 5.- INTERACCION HUMEDAD-TEMPERATURA PARA GLUCOSA.



TABC= Totales de área bajo la curva

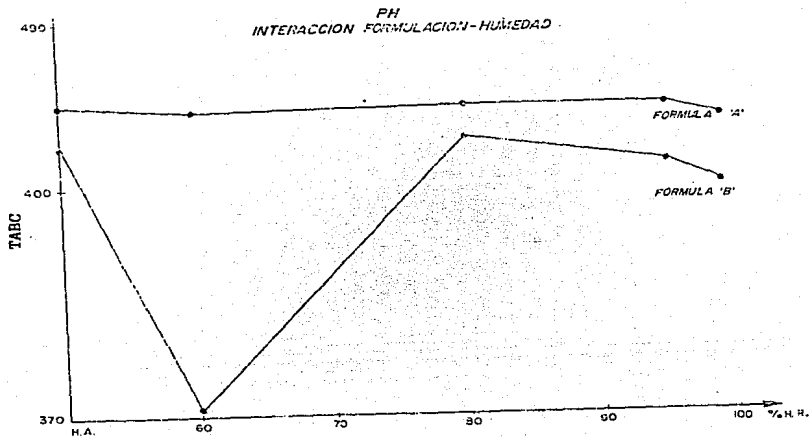
Interacción Humedad-temperatura.- se observa en el figura 5, que a humedad ambiental, el índice de estabilidad de la glucosa, se mantiene - casi constanté, sin embargo disminuye al aumentar la temperatura y la - humedad, como puede constatarse en los datos de la Tabla V de áreas bajo la curva. Como ya se discutió, la humedad y la temperatura son factores que inestabilizan a la glucosa, debido a la descomposición que sufre el bicarbonato de sodio.



### VIII.2.2 pH

De acuerdo con la Tabla X de ANADEVa para el pH, existen interacciones significativas entre todos los factores manejados.

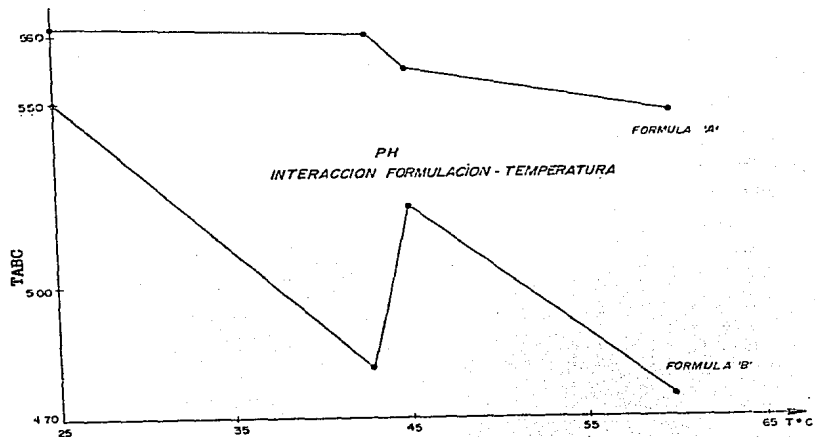
FIGURA 6.- INTERACCION FORMULACION-HUMEDAD PARA EL pH.



TABC= Totales de área bajo la curva

Interacción Formulación-humedad. en la figura 6, puede observarse que en la formulación A, el pH no tiene una disminución significativa, - manteniéndose un índice de estabilidad óptimo a cualquier humedad relativa. No sucede lo mismo para el caso de la formulación B, donde existe - una clara tendencia en la disminución del pH, conforme al aumento de la humedad ambiental, este hecho lleva a reforzar la hipótesis, de que la - presencia de humedad favorece la disociación del bicarbonato de sodio.

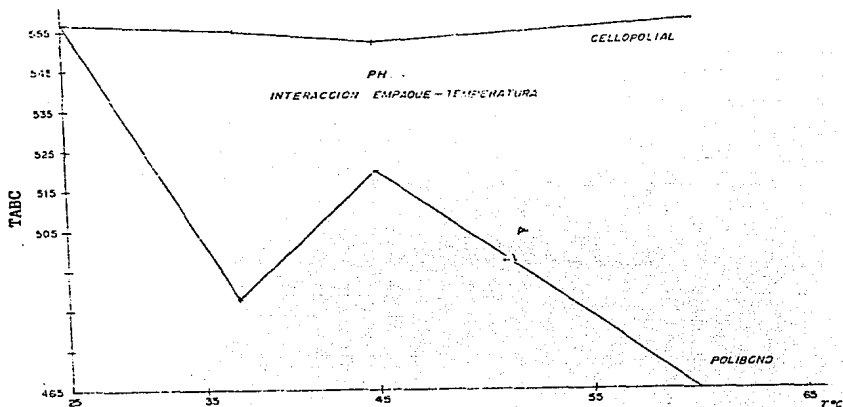
FIGURA 7.- INTERACCION FORMULACION-TEMPERATURA PARA EL pH



TABC= Totales de área bajo la curva.

Interacción Formulación-temperatura.- Como se puede observar en la gráfica de la figura 7, el índice de estabilidad de la formulación A con respecto al pH permanece constante a cualquier temperatura. Sin embargo en la formulación B se observa que al aumentar la temperatura y en particular a 60°C. el pH va disminuyendo, lo cual se confirma al observar los datos de la tabla VII en los cuales se nota una clara tendencia en la --disminución de los valores con el aumento de la temperatura. Poniéndose de manifiesto que la descomposición del bicarbonato de sodio induce una disminución del índice de estabilidad de la formulación.

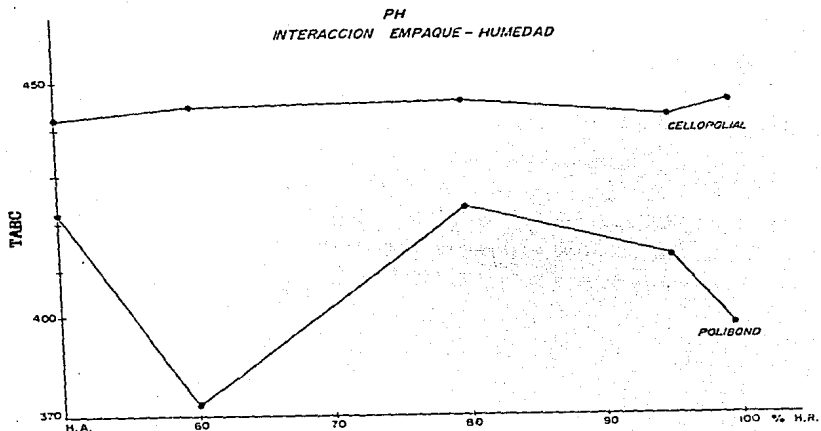
FIGURA 8.- INTERACCION EMPAQUE-TEMPERATURA PARA EL pH.



TABC= Totales de área bajo la curva.

Interacción Empaque-temperatura.- el empaque es también un factor importante en la variación del índice de estabilidad de pH, en la gráfica de la figura 8 puede observarse que en el empaque Celopolial el cambio de pH es despreciable manteniendo un índice de estabilidad óptimo, sin embargo en el empaque de Polibond existe una tendencia muy drástica de disminución en el índice de estabilidad de pH. Esto puede explicarse apoyándose en el hecho de que el papel Celopolial protege mejor contra la humedad en la formulación B el bicarbonato de sodio tiende a descomponerse por efecto de la humedad lo cual favorece la formación de un medio ácido que origina la deshidratación de la glucosa.

FIGURA 9.- INTERACCION EMPAQUE-HUMEDAD PARA EL pH.

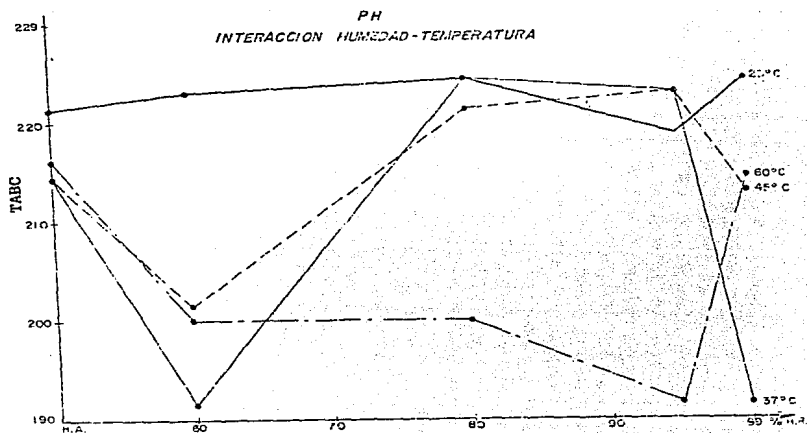


TABC= Totales de área bajo la curva.

Interacción Empaque-humedad.- en la figura 9 se obtiene que la protección que brinda el empaque Celopolial contra la humedad evita que se presente un cambio del pH; con el empaque Polibond se observa que la penetración de humedad (este empaque es más permeable a la humedad) favorece la disminución del pH.

Puede concluirse que el empaque Celopolial protege mejor al producto de la humedad, evitando el cambio en el pH.

FIGURA 10.- INTERACCION HUMEDAD-TEMPERATURA PARA EL pH.



TABCC= Totales de área bajo la curva.

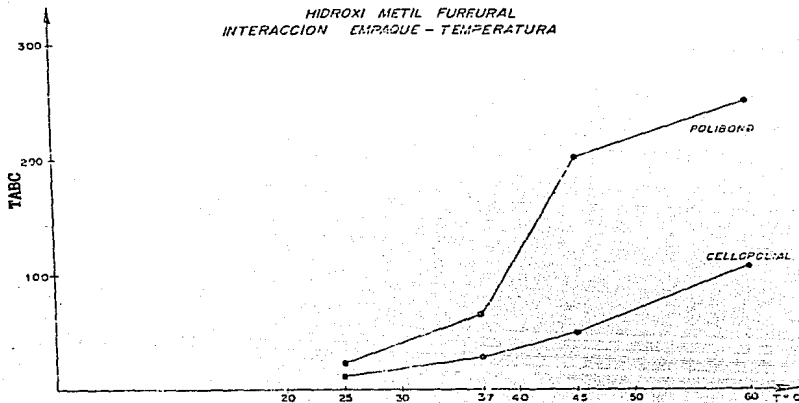
Interacción Humedad-temperatura.- en la gráfica de la figura 10 se tiene que a mayor humedad y a mayor temperatura, el índice de estabilidad para el pH disminuye, particularmente a 60 y 99% de HR y 60°C respectivamente. Como ya se discutió anteriormente, el pH tiende a disminuir cuando se aumentan la temperatura y la humedad debido a la descomposición del bicarbonato de sodio.

Observándose una dependencia de pH con respecto de la humedad y la temperatura.

### VIII.2.3 HIDROXI METIL FURFURAL (HMF)

De acuerdo con la tabla XI de ANADEVA las interacciones más significativas para el HMF son las siguientes:

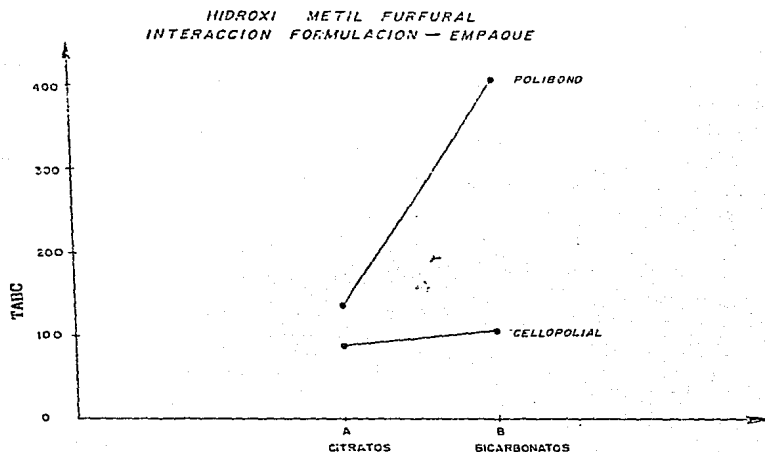
FIGURA 11.- INTERACCION EMPAQUE-TEMPERATURA PARA EL HMF.



TABC= Totales de área bajo la curva

Interacción Empaque-temperatura.- de acuerdo con la gráfica de la figura 11 en el empaque polibond, la presencia del hidroximetilfurfural es predominante conforme aumenta la temperatura. Esto puede explicarse si consideramos que este empaque es más permeable a la humedad que el Cellopolial, y por lo tanto favorece la presencia del medio ácido que induce la descomposición de la glucosa, para producir este producto de degradación.

FIGURA 12.- INTERACCION FORMULACION-EMPAQUE PARA EL HMF.



TABC= Totales de área bajo la curva.

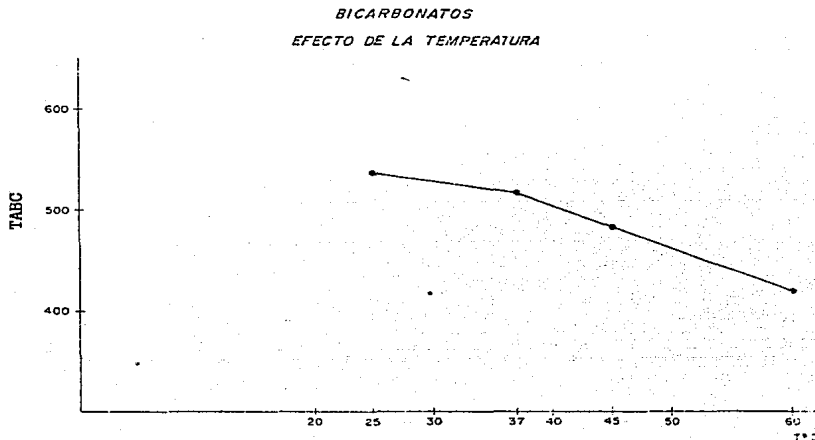
Interacción Formulación-empaque.- en la figura 12, se puede observar que la formulación A es estable en ambos empaques. Sin embargo en el empaque Polibond su apariencia física se deteriora, por la presencia de humedad, que lleva a la formación de grumos.

En el caso de la formulación B se tiene que es más estable en Celopolial, la humedad que penetra a través del Polibond es la causa principal de la presencia de hidroxil metil furfural.

#### VIII.2.4 BICARBONATOS

De acuerdo con la Tabla XIII de ANADEVA para bicarbonatos, las intracciones más significativas son las siguientes:

**FIGURA 13.- EFECTO DE LA TEMPERATURA SOBRE LA FORMULACION DE BICARBONATOS.**

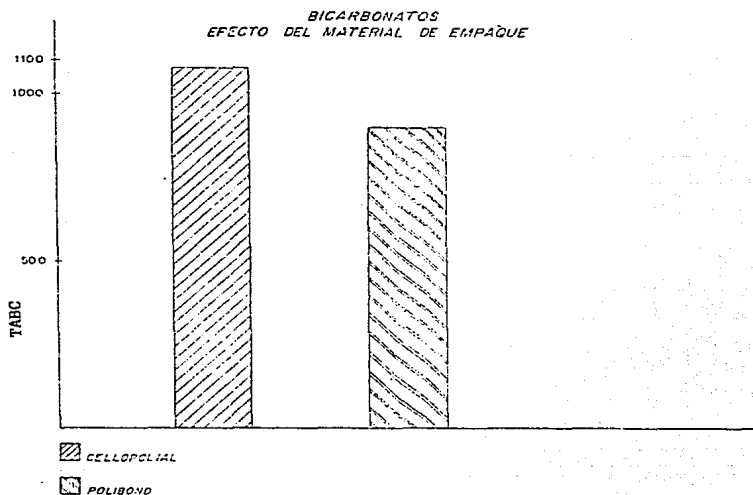


TABC= Totales de área bajo la curva.

Efecto de la Temperatura.- de acuerdo con la gráfica de la figura 13, podemos observar que la influencia que ejerce la temperatura sobre la formulación con bicarbonatos es altamente significativa en virtud de que su índice de estabilidad disminuye considerablemente con el incremento de ésta, como consecuencia de la descomposición del bicarbonato de sodio y de la glucosa.



FIGURA 14.- EFFECTO DE EMPAQUE EN LA FORMULACION DE BICARBONATOS.



TABC= Totales de área bajo la curva

Efecto del Empaque.- de acuerdo con la gráfica de la figura 14, se observa que el material de empaque que ofrece más protección a la formulación aún cuando ésta se ve afectada en gran medida por la variación de otros factores es el empaque de Celopolial, ofreciendo éste una mejor barrera protectora contra la humedad, en virtud de que tan sólo permite el paso de 2 g de agua por metro cuadrado; mientras que el Polibond deja pasar 20 g de agua por metro cuadrado.

TABLA XV

APLICACION DEL METODO DE KENNON

T°C	K	0.23	0.46	0.7	1	1.5	2	5
25	1.7666X10 <sup>-3</sup>	99.95	99.91	99.87	99.82	99.73	99.64	99.47
37	1.389X10 <sup>-2</sup>	99.68	99.36	99.03	98.62	97.93	97.26	95.91
45	5.039X10 <sup>-2</sup>	98.34	97.70	96.53	95.08	92.72	90.41	85.97
60	4.777X10 <sup>-1</sup>	89.59	80.27	71.57	62.02	48.84	38.46	23.85

Finalmente, debido a que no se pudo calcular una vida de anaquel para la formulación A en empaque - Celopolial (que resultó ser más estable), por no cumplir con las condiciones para aplicar la ecuación de Arrhenius. Se aplicó el modelo de Kennon(11) (ver tabla VX), utilizando las ecuaciones; 4, 5 y 6 para - calcular teóricamente una vida de anaquel superior a los 5 años. Apoyándose en el hecho de que la energía de activación máxima para la glucosa es de 31579 cal/mol siguiendo más cinética de degradación de -- primer orden (19), y considerando una temperatura de 37°C.

## IX CONCLUSIONES.-

La formulación con bicarbonatos es muy inestable a temperatura elevada en un período corto, esto es importante cuando se pretende utilizar en lugares extremosos; la formulación con citratos tiene una mejor estabilidad bajo casi todas las condiciones de prueba. Como se logra - visualizar a lo largo de la discusión de resultados, la humedad y la -- temperatura son factores determinantes en la estabilidad de la formulación de bicarbonatos, corroborando la hipótesis de que la humedad propicia las condiciones necesarias para que interaccionen la glucosa y el bicarbonato de sodio debido a que éste desprende un protón favoreciendo la formulación de un medio ácido, el cual cataliza la reacción de degradación de la glucosa, dando como resultado la formulación de 5-hidroxi - metil furfural y otros productos de degradación.

Considerando los costos de operación, producción y equipo resulta que la formulación con citratos es menos económica que la formulación - con bicarbonatos, debido a que la materia prima (citrato de sodio) tiene un costo más elevado. Sin embargo el problema de estabilidad que se presenta con la formulación de bicarbonatos ocasiona un gran número de devoluciones por lo cual el costo del producto se ve incrementado hasta en - un 100%, desde el punto de vista económico, la formulación con citratos es recomendable porque se evitan las devoluciones abatiendo así los costos.

El material de empaque con mejores condiciones de conservación es - el celopolial, pues sus características de impermeabilidad así lo permiten. Podría proponerse la utilización de materiales de empaque que protegieran con mayor eficacia al producto contra la humedad; como son el - doble aluminio y el frasco de vidrio, sin embargo ambos son más caros -- con respecto al celopolial, y desde un punto de vista operativo más difíciles de manejar. Por las razones expuestas y teniendo en cuenta que - la permanencia del producto en el mercado es menor a un año, no se justifica la utilización de estos materiales de empaque.

Finalmente, desde el punto de vista terapéutico es recomendable la administración de sales de rehidratación oral, en sustitución de antibióticos locales y otros fármacos, debido a que se excretan grandes cantidades de electrolitos y agua durante un período de diarrea aguda.

Por otra parte comparando la actividad terapéutica de la formulación de bicarbonatos contra la de citratos, se ha encontrado (23) que ésta última es más efectiva, debido a que reduce el tiempo de rehidratación, este fenómeno se atribuye a que el citrato favorece una mayor captación de sodio y agua. Aunado a esto, la aparición del producto de degradación de la glucosa, que se presenta con mayor frecuencia en la formulación con bicarbonatos, puede ocasionar daño a las funciones hepáticas cuando se ingiere a una concentración superior a 310 mg/kg de peso corporal(16).

X ANEXO.-

\*PREPARACION DE SOLUCIONES\*

SOLUCION PRUEBA DE AMONIO.-

Contiene entre 9.5% y 10.5% de amoniaco. Se prepara diluyendo - -  
400 ml. de agua fuerte de amonio con agua hasta 1000 ml.

SOLUCION PRUEBA DE SULFATO FERRICO AMONICAL.-

Disolver 8 g de sulfato ferrico amoniacal de 100 ml de agua.

SOLUCION INDICADORA DE ANARANJADO DE METILO.-

Disolver 100 mg de anaranjado de metilo en 100 ml de agua y fil-  
trar si es necesario.

SOLUCION VALORADA DE ACIDO PERCLORICO 0.1 N EN ACIDO ACETICO GLACIAL.-

Mezclar 8.5 ml de ácido perclórico con 500 ml de ácido acético gla-  
cial y 21 ml de anhídrido acético, enfriar y adicionar ácido acético gla-  
cial hasta 1000 ml.

Dejar reposar esta solución durante un día, para que se combine el  
exceso de anhídrido acético, y determinar el contenido de agua. Si el -  
contenido de agua excede al 0.05%, adicionar más anhídrido acético. Si  
la solución no contiene agua, adicionar suficiente agua para obtener un  
contenido entre 0.02% y 0.05% de agua.

Estandarizar la solución como sigue: pesar aproximadamente 700 mg  
de biftalato de potasio previamente secado a 120°C por 2 horas, y disol-  
ver en 50 ml de ácido acético glacial en un matraz de 250 ml adicionar 2  
gotas de solución prueba de cristal violeta, y titular con la solución -  
de ácido perclórico hasta que el calor violeta -----

cambie a verde esmeralda. Sustraer el volúmen de ácido perclórico consumido por 50 ml. de ácido acético glacial, y calcular la normalidad. - Cada 20.42 mg. de biftalato de potasio equivalen a 1 ml. de ácido perclórico 0.1N.

SOLUCION VALORADA DE ACIDO SULFURICO 1N.-

Adicionar lentamente, con agitación, 30 ml. de ácido sulfúrico hasta 1020 ml. de agua, enfriar a 25°C, y determinar la normalidad con una solución estandarizada de ácido clorhídrico 1N.

SOLUCION VALORADA DE NITRATO DE PLATA 0.1N.-

Disolver 17.5 g. de nitrato de plata en 1000 ml. de agua, y estandarizar la solución como sigue: Transferir aproximadamente 100 mg. de cloruro de sodio grado reactivo, pesados con exactitud, y previamente secados a 110°C. por dos horas, a un vaso de precipitados de 150 ml., disolver en 5 ml. de agua, y adicionar 5 ml. de ácido acético, 50 ml. de metanol, y 3 gotas de solución prueba de eosina Y. Agitar magnéticamente y titular con la solución de nitrato de plata. Calcular la normalidad.

XI BIBLIOGRAFIA

- 1.- Auslander, D.E. and Gilbert. S.G.  
Journal of Pharmaceutical Sciences 65 (7), 20-25 (1976)
- 2.- Birdwood, G.F.B., et. al.  
La Diarrea Aguda  
Ciba-geigy, Suiza, 1983
- 3.- Clarke, E.G.C.  
Insolation and Identification of Drugs (Vol. I)  
The Pharmaceutical Press, 1<sup>a</sup>. ed., London, 1978
- 4.- Connors, Kenneth A., et. al.  
Chemical Stability of Pharmaceutical  
John Wiley and Sons, New York, 1978
- 5.- Diarrhoeal Diseases Control Programs  
Report of second meeting of the scientific working group on drug  
development and management of acute diarrhoeas.  
Geneva, OMS, 1982
- 6.- Dick. J.G.  
Química Analítica  
Ed. El manual moderno, México, 1976
- 7.- Garrett, E.R.  
J. Am. Pharm. Assoc. Sci., Ed: 46:584, (1957)
- 8.- Garrett, E.R., et. al.  
J. Am. Pharm. Assoc. 45, 171-470 (1956)
- 9.- Jack Cooper  
Plastic Containers for Pharmaceuticals Testing and Control  
OMS, Geneva 1974

- 10 Kennon, L.  
J. Pharm. Sci., 53: 815, (1964)
- 11 Lachman, L., et. al.  
The Theory and Practice of Industrial Pharmacy  
Lea and Febiger, 2<sup>a</sup>. ed., U.S.A., 1976
- 12 Lehninger, A.A.  
Bioquímica  
Ediciones Omega, 2<sup>a</sup>. ed., Barcelona, 1978
- 13 Martin, A.N., et. al.  
Phsysical Pharmacy  
Ed. Lea and Febiger, 2<sup>a</sup>. ed., U.S.A., 1969
- 14 Mota H.F.  
Salud Pública de México, suplemento No. 1, 5-30 (1984)
- 15 Populations Reports (temas sobre salud mundial OMS)  
La Terapia de Rehidratación Oral (TRO) en el Tratamiento de la Diarrea Infantil.  
Population Information Program, U.S.A., 1982
- 16 Reamer J.T. and Grady Lee T.  
An J. Hosp. Pharma, 35:787-793 (1978)
- 17 Sbarbati, N. Norma.  
Estabilidad de Medicamentos.  
Ed. El ateneo, ARGENTINA, 1975
- 18 Siewert, M. and Gnekow H.  
Pharmazeutische Zeitung, 128 (22):1169-1174 (1983)
- 19 Taylor R.B., et. al.  
J. Pharm. Pharmc., 23 , 121-129, (1971)
- 20 The Merck Index  
Merck and Co. Inc., 9<sup>a</sup>. ed., U.S.A., 1976



- 21 The United States Pharmacopeia XXI The National Formulary XV  
United States Pharmacopeia Convention INC. 20ª. reimpression,  
U.S.A., 1979.
- 22 Valadés, M.M.L. y Olivera. G.H.  
Asociación Farmacéutica Mexicana, 1 (4), 19-27 (1969)
- 23 Velásquez J.I. y Mota H.F.  
Conceptos Actuales sobre la Fórmula para Hidratación oral en  
ninos con diarrea aguda.  
Hospital Infantil de México Federico Gómez, México 1985

## CONTENIDO

	página
I INTRODUCCION.....	1
II ANTECEDENTES.....	2
II.1 DIARREA AGUDA.....	3
II.2 FISILOGIA.....	4
II.3 PATOLOGIA DE LAS ENFERMEDADES DIARREICAS.....	5
II.4 TRATAMIENTO DE LA DIARREA AGUADA.....	9
II.5 ESTABILIDAD.....	15
III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
IV OBJETIVOS.....	23
V HIPOTESIS.....	24
VI PLANEACION.....	25
VI.1 DIAGRAMA DE FLUJO.....	25
VI.2 MATERIAL.....	26
VI.3 EQUIPO.....	26
VI.4 METODOLOGIA.....	27
VI.5 DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	32
VII RESULTADO DE LA EVALUACION DE LAS VARIABLES DE RESPUESTA.....	37
VII.1 RESULTADOS DE LAS VARIABLES QUIMICAS.....	37
VIII ANALISIS Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS.....	53
IX CONCLUSIONES.....	71
X ANEXOS.....	73
XI BIBLIOGRAFIA.....	75