

INDEXED

ESTABILIDADE DE SAIS DE REIDRATAÇÃO ORAL EM DIFERENTES TIPOS DE EMBALAGEM

*Maria Inês Rocha Miritello Santoro,¹ Erika Rosa Maria Hackmann¹
e Kiriaki Mihail Moudatsos²*

Esta pesquisa teve por objetivo fornecer subsídios para a escolha do material de embalagem que reunisse as características indispensáveis para a conservação dos sais de reidratação oral (SRO). Este medicamento é indispensável para as classes de baixa renda dos países em desenvolvimento. Foi verificado por trabalhos anteriores ser a água o fator mais importante dentre os que alteram a estabilidade dos SRO. Para a realização deste estudo, uma indústria de medicamentos preparou um lote de SRO que foi acondicionado em seis tipos diferentes de materiais de embalagem. Nesta pesquisa efetuou-se a determinação da umidade absorvida pelas amostras contidas nos diferentes tipos de embalagem e que foram mantidas durante 36 semanas à temperatura ambiente, à temperatura ambiente e 76% de umidade relativa e a 40°C com 80% de umidade relativa. As determinações dos teores de umidade nas amostras foram efetuadas em intervalos de tempo pré-estabelecidos, empregando-se os métodos de perda por dessecação a 50°C e o de Karl Fischer. De acordo com os resultados obtidos, o tipo de embalagem que melhor protegeu os SRO foi o material constituído por 18g de poliéster + 35g de alumínio + 50g polietileno (material de embalagem nº 6).

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) desenvolve um programa de distribuição de sais para reidratação oral (SRO), principalmente para países de clima tropical nos quais é grave o problema das enfermidades diarréicas. Este trabalho faz parte de um estudo coordenado pela OMS e tem como objetivo a determinação do conteúdo de água em SRO, embalados em seis diferentes tipos de materiais, e mantidos sob diferentes condições de armazenamento, ou seja, à temperatura ambiente, à temperatura ambiente e

76% de umidade relativa (UR) e a 40°C e 80% UR.

Em estudos anteriores (1-11), a autora e colaboradores demonstraram que as formulações com menor conteúdo de água são mais estáveis. Assim, a finalidade da presente pesquisa é determinar qual o tipo de embalagem, de preferência o mais econômico, que oferece maior proteção aos SRO, impedindo a absorção da água e, conseqüentemente, mantendo o produto estável por maior tempo.

¹ Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Farmácia. Endereço para correspondência: Caixa Postal 66355, CEP 05389-970, São Paulo, Brasil.

² Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

MATERIAIS E MÉTODOS

Reagentes e soluções: Empregaram-se na pesquisa os seguintes reagentes: metanol p.a.; reagente de Karl Fischer, solução única; reagente de Karl Fischer, isento de piridina e de tartarato de sódio diidratado.

O equipamento usado foi um titulador automático Karl Fischer METROHM, modelo 633. Empregaram-se seis tipos de materiais de embalagem com a seguinte composição:

- “BOOP” metalizado 17g + filme de polietileno leitoso 22/25g.
- Papel monolúcido 40g + polietileno 12g + alumínio “soft” 0,020g + polietileno 20g.
- Papel kraft 30g + polietileno 15g + alumínio “soft” 0,09g + adesivo + filme de polietileno 25/30g.
- Celofane 35g + polietileno 25/30g.
- Poliéster 18g + alumínio 35g + polietileno 50g.

A formulação de SRO utilizada para a amostra deste estudo apresentou a seguinte constituição: glicose anidra, 20g; cloreto de sódio, 3,5g; citrato trissódico diidratado, 2,9g e cloreto de potássio, 1,5g. Uma indústria farmacêutica preparou a amostra em um único lote e a embalou nos diferentes tipos de materiais. Durante 36 semanas manteve-se uma parte dessas amostras à temperatura ambiente; outra parte à temperatura ambiente com 76% de umidade relativa e uma terceira parte a 40 °C com 80% de umidade relativa.

Determinou-se o conteúdo da água empregando o método de Karl Fischer — “após padronização do reagente e neutralização de volume apropriado de metanol, determinar a quantidade de água na amostra

pesando exatamente 500mg” — e o da perda por dessecação — “pesar exatamente 3g da amostra em pesa-filtro previamente dessecado; agitar para distribuição uniforme da amostra; colocar o pesa-filtro na estufa e aquecer a 50 °C durante uma hora e 30 minutos”.

RESULTADOS

Os resultados obtidos na determinação do conteúdo de água nas amostras acondicionadas nos diferentes tipos de materiais mantidas, à temperatura ambiente pelos métodos de Karl Fischer e perda por dessecação, podem ser vistos na tabela 1. Os dados resultantes da determinação do conteúdo de água nas amostras acondicionadas e mantidas à temperatura ambiente e a 76% de umidade relativa, pelo método da perda por dessecação, aparecem na tabela 2 e, na tabela 3, podem-se observar os resultados obtidos na determinação do conteúdo de água nas amostras acondicionadas nos mesmos tipos de materiais e mantidas a 40°C e a 80% de umidade relativa, empregando-se o método de perda por dessecação.

Os resultados decorrentes da observação do aspecto das amostras mantidas nas diferentes condições acham-se na tabela 4.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Os resultados obtidos com o método de Karl Fischer mostraram-se imprecisos. Possivelmente, esta impressão se deve às reações que ocorrem entre o reagente de Karl Fischer e a glicose, isto é, a formação de acetal e a oxidação da glicose pelo iodo (12). Todas as reações envolvidas na formação de um acetal são reversíveis. A reação de oxidação da glicose pelo iodo é estequiométrica, mas mesmo assim não se pode precisar exatamente a quantidade de água resultante desta reação. Não é possível conhecer a quantidade exata de glicose disponível, uma vez que

TABELA 1. Resultados obtidos na determinação do conteúdo de água nas amostras, acondicionadas nos diferentes tipos de materiais, mantidas à temperatura ambiente pelos métodos de Karl Fischer (KF) e perda por dessecação (PD)

| Tempo (semanas) | Embalagens | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|------------|-----------|------|-----------|-----------|------|-----------|-----------|------|-----------|-----------|------|-----------|-----------|------|-----------|-----------|------|-----------|-----------|------|------|
| | 1 | | | 2 | | | 3 | | | 4 | | | 5 | | | 6 | | | | | | |
| | PD (%) | KF (%) | | PD (%) | KF (%) | | PD (%) | KF (%) | | PD (%) | KF (%) | | PD (%) | KF (%) | | PD (%) | KF (%) | | PD (%) | KF (%) | | |
| 0 | 0,18 | ... | 0,13 | 0,09 | ... | 0,33 | 0,09 | ... | 0,33 | 0,08 | ... | 0,08 | 0,16 | ... | 0,16 | 0,16 | ... | 0,16 | 0,16 | ... | 0,24 | |
| 1 | 0,16 | 0,09 | 0,14 | 0,11 | 0,62 | 0,34 | 0,11 | 0,35 | 0,34 | 0,10 | 1,30 | 0,10 | 0,16 | 0,29 | ... | 0,16 | 0,29 | ... | 0,16 | 0,29 | ... | 0,29 |
| 2 | 0,26 | 1,03 | 0,13 | 0,14 | 0,51 | 0,42 | 0,14 | 0,17 | 0,42 | 0,16 | 1,19 | 0,16 | 0,15 | 0,27 | ... | 0,15 | 0,27 | ... | 0,15 | 0,27 | ... | 0,29 |
| 3 | 0,26 | 0,80 | 0,16 | 0,14 | 0,23 | 0,79 | 0,14 | 0,24 | 0,79 | 0,18 | 0,74 | 0,18 | 0,16 | 0,76 | ... | 0,16 | 0,76 | ... | 0,16 | 0,76 | ... | 0,44 |
| 4 | ... | 0,93 | ... | ... | 0,23 | ... | ... | 0,20 | ... | ... | 1,76 | ... | ... | 0,46 | ... | ... | 0,46 | ... | ... | ... | ... | 0,40 |
| 8 | 0,21 | ... | 0,26 | 0,07 | ... | 0,48 | 0,07 | ... | 0,48 | 0,13 | ... | 0,13 | 0,13 | ... | 0,13 | 0,13 | ... | 0,13 | 0,13 | ... | ... | ... |
| 12 | 0,23 | ... | 0,10 | 0,10 | ... | 0,42 | 0,10 | ... | 0,42 | 0,09 | ... | 0,09 | 0,14 | ... | 0,14 | 0,14 | ... | 0,14 | 0,14 | ... | ... | ... |
| 18 | 0,24 | ... | 0,10 | 0,11 | ... | 0,55 | 0,11 | ... | 0,55 | 0,12 | ... | 0,12 | 0,14 | ... | 0,14 | 0,14 | ... | 0,14 | 0,14 | ... | ... | ... |
| 24 | 0,28 | ... | 0,10 | 0,11 | ... | 0,62 | 0,11 | ... | 0,62 | 0,13 | ... | 0,13 | 0,15 | ... | 0,15 | 0,15 | ... | 0,15 | 0,15 | ... | ... | ... |
| 36 | 0,63 | ... | 0,14 | 0,19 | ... | 1,70 | 0,19 | ... | 1,70 | 0,16 | ... | 0,16 | 0,13 | ... | 0,13 | 0,13 | ... | 0,13 | 0,13 | ... | ... | ... |

TABELA 2. Resultados obtidos na determinação do conteúdo de água nas amostras, acondicionadas nos diferentes tipos de materiais, mantidas à temperatura ambiente e 76% de umidade relativa pelo método de perda por dessecação (PD)

| Tempo (semanas) | Embalagens | | | | | |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 1 PD (%) | 2 PD (%) | 3 PD (%) | 4 PD (%) | 5 PD (%) | 6 PD (%) |
| 0 | 0,16 | 0,13 | 0,11 | 0,34 | 0,10 | 0,16 |
| 1 | 0,18 | 0,09 | 0,08 | 0,62 | 0,11 | 0,10 |
| 2 | 0,23 | 0,15 | 0,16 | 0,52 | 0,16 | 0,16 |
| 3 | 0,46 | 0,12 | 0,08 | 0,67 | 0,24 | 0,14 |
| 4 | 0,48 | 0,11 | 0,11 | 0,73 | 0,11 | 0,15 |
| 8 | 0,48 | 0,09 | 0,08 | 0,72 | 0,11 | 0,10 |
| 12 | 0,47 | 0,12 | 0,11 | 0,99 | 0,12 | 0,19 |
| 18 | 0,47 | 0,10 | 0,10 | 0,83 | 0,12 | 0,15 |
| 24 | 0,48 | 0,12 | 0,10 | 0,82 | 0,16 | 0,17 |
| 36 | 0,87 | 0,15 | 0,13 | 2,42 | 0,16 | 0,14 |

ela pode reagir com o metanol através de reações reversíveis e dar origem ao acetal, que não é redutor e que, portanto, não reagem com o iodo. Nestas condições, existe uma quantidade variável de água sendo formada, que dá origem aos resultados imprecisos.

Para evitar a formação de acetal é necessário utilizar um reagente de Karl Fischer isento de metanol e empregar outro álcool como solvente, por exemplo, o monometil éter do etilenoglicol.

A umidade relativa de 76% foi obtida utilizando-se solução saturada de cloreto de sódio que, a 25°C, fornece 75,5% de

umidade relativa. A de 80% foi obtida empregando-se solução saturada de sulfato de amônio (13).

Pelos resultados obtidos pode-se concluir que, em relação à absorção de umidade, as embalagens estudadas apresentaram diferentes graus de proteção aos sais de reidratação oral, na seguinte ordem de eficácia: 6>2>3>5>1>4.

Os teores de citrato trissódico diidratado e de glicose, determinados por

TABELA 3. Resultados obtidos na determinação do conteúdo de água nas amostras, acondicionadas nos diferentes tipos de materiais, mantidas à temperatura de 40°C e 80% de umidade relativa (UR) pelo método de perda por dessecação (PD)

| Tempo (semanas) | Embalagens | | | | | |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 1 PD (%) | 2 PD (%) | 3 PD (%) | 4 PD (%) | 5 PD (%) | 6 PD (%) |
| 0 | 0,18 | 0,13 | 0,09 | 0,33 | 0,08 | 0,16 |
| 1 | 0,43 | 0,09 | 0,10 | 1,05 | 0,34 | 0,18 |
| 2 | 0,63 | 0,10 | 0,11 | 1,85 | 0,20 | 0,11 |
| 3 | 0,53 | 0,11 | 0,14 | 1,65 | 0,32 | 0,15 |
| 4 | 0,82 | 0,12 | 0,09 | 1,72 | 0,16 | 0,14 |
| 8 | 1,03 | 0,10 | 0,15 | 4,16 | 0,15 | 0,17 |
| 12 | 1,71 | 0,12 | 0,12 | 5,57 | 0,36 | 0,12 |
| 18 | 1,51 | 0,17 | 0,15 | 5,40 | 0,40 | 0,13 |
| 24 | 2,71 | 0,12 | 0,13 | 5,93 | 0,43 | 0,16 |
| 36 | 3,74 | 0,14 | 0,20 | 6,90 | 0,86 | 0,14 |

TABELA 4. Resultados obtidos na observação do aspecto das amostras acondicionadas nos diferentes tipos de materiais e mantidas à temperatura ambiente (A), temperatura ambiente com 76% de umidade relativa (UR) e 40°C com 80% de umidade relativa

| Tempo (semanas) | Embalagens | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|--|--|--|--|--|
| | 1 | | | | | | 2 | | | | | | 3 | | | | | | 4 | | | | | | 5 | | | | | | 6 | | | | | |
| | A | UR | 80 | UR | A | UR | A | UR | 80 | UR | A | UR | A | UR | 80 | UR | A | UR | A | UR | 80 | UR | A | UR | A | UR | 80 | UR | A | UR | | | | | | |
| 1 | SA | SA | PH | PH | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | GH | GH | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | | | | | | |
| 2 | SA | SA | PH | PH | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | PH | PH | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | | | | | | |
| 3 | SA | SA | GH | GH | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | PH | PH | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | | | | | | |
| 4 | SA | PH | GH | GH | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | PH | PH | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | | | | | | |
| 8 | PH | PH | GH | GH | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | PH | PH | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | | | | | | |
| 12 | PH | PH | GH | GH | SA | SA | SA | SA | PH | PH | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | GH | GH | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | | | | | | |
| 18 | PH | PH | GH | GH | SA | SA | SA | SA | PH | PH | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | GH | GH | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | | | | | | |
| 24 | PH | PH | GH | GH | SA | SA | SA | SA | PH | PH | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | GH | GH | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | | | | | | |
| 36 | PH | GH | GH | GH | SA | SA | SA | SA | PH | PH | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | GH | GH | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | SA | | | | | | |

Condições iniciais: pó branco cristalino, odor fraco.
 SA = Sem alteração.
 PH = Pequena higroscopicidade.
 GH = Grande higroscopicidade.

métodos já descritos em outros trabalhos (1,3), estão dentro dos limites especificados pela Farmacopéia Internacional, 3 edição (14), com exceção da contida na embalagem 4, a qual, na 36ª semana, apresentou teor de glicose inferior ao permitido. Em relação à glicose, as amostras apresentaram diferentes graus de decomposição, na ordem: 4>1>5>3>2>6.

A perda do citrato trissódico diidratado em todas as embalagens das amostras, foi muito pequena e variou entre 0,2 e 0,3%.

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem à Fundação para o Remédio Popular (FURP), pela preparação e acondicionamento das amostras, e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pela concessão de bolsa de iniciação científica para a acadêmica Kiriaki Mihail Moudatsos.

REFERÊNCIAS

1. Santoro MIRM, Hackmann ERM e Magalhães JF. Doseamento do citrato de sódio diidratado em sais de reidratação oral. *Rev Bras Farm.* 1984;65(4): 83–88.
2. Santoro MIRM, Hackmann ERM e Vernengo MJ. Estudo cinético preliminar da decomposição da glicose em sais de reidratação oral. *Rev Farm Bioquim Univ S Paulo.* 1985;21(1):80–90.
3. Santoro MIRM, Magalhães JF, Hackmann ERM e Martins JLS. Estudo comparativo de métodos para análise de glicose em medicamentos. *An Farm Quim.* 1985;25(1/2):7–12.
4. Santoro MIRM e Seidel WF. Decomposição da glicose nas reações de escurecimento. *An Farm Quim.* 1985;25(1/2):34–38.
5. Santoro MIRM, Hackmann ERM e Magalhães JF. Doseamento do bicarbonato de sódio em sais de reidratação oral. *Rev Bras Farm.* 1985;66(1/2):10–13.
6. Santoro MIRM, Hackmann ERM, Magalhães JF e Vernengo MJ. Stability-indicating assay methods for oral rehydration salts. *Pharmazie.* 1986;41(10): 740–741.
7. Santoro MIRM, Hackmann ERM, Magalhães JF e Vernengo MJ. Determinação do 5-hidroximetilfurfural em sais de reidratação oral contendo glicose. *Rev Farm Bioquim Univ S Paulo.* 1986;22(2): 77–86.
8. Santoro MIRM. Terapia de reidratação oral: eficaz arma contra a desidratação. *Jornal de CRF-8.* Outubro 1987:6–7.
9. Santoro MIRM e Vernengo MJ. Estabilidad de las sales de rehidratación oral en condiciones adversas de almacenamiento. *Bol Of Sanit Panam.* 1988;104(2):197–201.
10. Santoro MIRM e Vernengo MJ. Estabilidad de las sales de rehidratación oral. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1988;45(6):407–409.
11. Santoro MIRM, Hackmann ERM e Magalhães JF. Detecção do 5-hidroximetilfurfural por cromatografia em camada delgada em medicamentos contendo glicose. *Anais Farm Quim.* 1988;(supl.): 58–64.
12. Wieland, G. *Water determination by Karl Fischer titration.* Frankfurt: Git Verlag; 1987:16–17, 27, 68.
13. Winston PW e Bates DH. Saturated solutions for the control of humidity in biological research. *Ecology.* 1960;41(1):232–236.
14. International pharmacopoeia. Monographs for pharmaceutical dosage forms. 3rd ed. Geneva: Organização Mundial da Saúde: WHO/PHARM/ 89.543:3–6.

ABSTRACT

STABILITY OF ORAL REHYDRATION SALTS IN VARIOUS PACKING MATERIALS

The aim of this research was to provide data to select an ideal packing material to preserve the integrity of oral rehydration salts (ORS), a therapeutic formulation that is essential in developing countries. Previous research had verified that water is the factor that most affects ORS stability. For this research, a pharmaceutical industry prepared an ORS batch that was packed in six different

types of packing materials. The humidity determination was made after storage of samples during 36 weeks at room temperature, at room temperature with 76% relative humidity, and at 40 °C with 80% relative humidity. The moisture in the samples was measured at pre-determined intervals using methods like loss on drying at 50 °C and the Karl Fischer method. The results indicated that the most efficient packing material was composed of 18g polyester, 35 g aluminum, and 50 g polyethylene (packing material no. 6).

9ª Conferencia Mundial sobre el Tabaco y la Salud

Los organizadores de esta Conferencia que se llevará a cabo en París, Francia, del 10 al 14 de octubre de 1994, solicitan que las personas interesadas en presentar trabajos, ya sea oralmente o en carteles, envíen los resúmenes correspondientes con tiempo para que se reciban antes del 31 de enero de 1994. Los resúmenes deben estar redactados a máquina en inglés o francés, y acompañarse de una nota que certifique que los trabajos nunca han sido publicados. Interesan especialmente los siguientes temas relacionados con el tabaquismo: prevalencia/tendencias, efectos en la salud/epidemiología, humo de tabaco en el ambiente, adolescentes, mujeres, abandono del hábito, terapia de sustitución de nicotina, programas de la comunidad, profesionales de salud, formulación de políticas, impuestos, publicidad, ambientes exentos de humo, litigios, desarrollo económico, genética y activismo/redes. *Información:* SOCF/TOBACCO, 14, rue Mandar, 75002 Paris, Francia. Teléfono: 33(1)42.33.89.94; fax: 33(1)40.26.04.44.