



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA Y CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

TESIS

“HIERRO II Y HIERRO TOTAL EN FORMULAS DE JARABES”

**PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

BACHILLER: CONDOR QUISPE, Ruth Fabiola

ASESOR: MIRANDA PAREDES, Jean Paúl

LIMA- PERÚ

2016

DEDICATORIA

A Dios por haberme guiado por el buen camino y a mis padres por su apoyo, han formado en mí una persona con valores y principios y sobre todo con perseverancia.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por haber hecho realidad mis sueños, a mis asesores Q.F. Jean Paul Miranda y Q.F. Manuel Chávez, que han sabido guiarme en el desarrollo de ésta investigación, a mis padres, hermana e hijo Yerald por su apoyo incondicional que me brindaron para poder lograr mis objetivos.

RESUMEN

En la actualidad, el consumo de compuestos de hierro continúa siendo una necesidad emergente para la población infantil y grupos poblacionales con riesgo de padecer anemia, es necesario asegurar la calidad de un medicamento para que este permanezca estable durante el tiempo de medicación. El sulfato ferroso es el medicamento de elección para tratar la anemia por deficiencia de hierro.

El objetivo de este estudio fue evaluar la estabilidad de jarabe sulfato ferroso mediante la determinación de hierro (II) y hierro total, comercializados en el distrito de Lince durante los meses agosto-setiembre del año 2016. Se tomaron tres tipos de muestras diferentes que fueron evaluadas por duplicado.

La metodología utilizada para determinar hierro (II) fue por valoración rédox utilizando como agente valorante KMnO_4 0.014M. Para determinar hierro total se utilizó el método de Absorción Atómica con Flama de la marca Perkin Elmer model Analyst 400 obteniendo una curva de calibración de 0.9999.

Según los resultados obtenidos por el método Valoración rédox se logró determinar la concentración de hierro (II) para los siguientes jarabes: sulfato ferroso 31mg/5mL, ferronicum 29mg/5mL y megatonico 24mg/5mL. La determinación de los mismos jarabes al quinto día de análisis fueron disminuyendo en un promedio de 5.8% para los tres tipos de jarabe.

Los resultados obtenidos en el primer y quinto día de análisis para hierro total no variaron en gran medida, la pequeña variación se debería al margen de error estadístico propia de la metodología empleada.

PALABRAS CLAVES: Absorción Atómica; espectrofotometría; jarabe; Sulfato ferroso; valoración.

ABSTRAC

At present, the consumption of iron compounds remains an emerging need for children and population groups at risk for anemia, is necessary to ensure the quality of a drug for this to remain stable during the time of medication. Ferrous sulfate is the drug of choice to treat iron deficiency anemia.

The aim of this study was to evaluate the stability of ferrous sulfate syrup by determination of iron (II) and total iron, marketed in the Lince district during the months August-September 2016. Three different samples were evaluated in duplicate were taken.

The methodology used to determine iron (II) was by redox titration using as titrant KMnO_4 0.014M agent. To determine total iron atomic absorption method was used with flare Perkin Elmer model 400 Analyst obtaining a calibration curve 0.9999.

According to the results obtained by the redox titration method the iron (II) concentration was determined for the following syrups: ferrous sulfate 31mg / 5mL, ferronicum 29mg / 5mL and megatonic 24mg / 5mL. The determination of the same syrups on the fifth day of analysis were decreasing by an average of 5.8% for the three types of syrup.

The results obtained in the first and fifth day of analysis for total iron did not vary greatly, the small variation should outside own statistical error of the methodology used.

KEYWORDS: Atomic Absorption; spectrophotometry; syrup; ferrous sulfate; assessment.

ÍNDICE

CARÁTULA	i
DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTO.....	iii
RESUMEN.....	iv
ABSTRAC.....	v
ÍNDICE DE TABLAS.....	ix
ÍNDICE DE CUADROS.....	x
ÍNDICE DE FIGURAS.....	xi
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	xii
INTRODUCCIÓN.....	xiii
CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
1.1 Descripción de la Realidad Problemática.....	14
1.2.1.2 Formulación del Problema	15
1.2.1. Problema General.....	15
1.2.2. Problemas Específicos.....	15
1.3. Objetivos de la Investigación	15
1.3.1. Objetivo General.....	15
1.3.2. Objetivos Específicos.....	15
1.4. Hipótesis de la Investigación.....	16
1.4.1. Hipótesis General.....	16
1.4.2. Hipótesis Específicos.....	16
1.5. Justificación e Importancia de la Investigación.....	16
1.5.1. Justificación de la investigación.....	16
1.5.2. Importancia de la investigación.....	17
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO.....	18
2.1 Antecedentes de la Investigación.....	18
2.1.1 Antecedentes Nacionales.....	18
2.1.2 Antecedentes Internacionales.....	18
2.2 Bases Teóricas.....	21

2.2.1 Hierro.....	21
A. Concepto	21
B. Descripción de las propiedades químicas.....	21
C. Usos del hierro.....	22
D. Hierro en los sistemas biológicos.....	22
E. Clasificación del hierro.....	23
F. Sulfato Ferroso.....	25
1. Farmacocinética.....	25
2. Contraindicaciones	25
3. Reacciones adversas.....	25
4. Interacciones.....	26
2.2.2 Jarabes.....	26
A. Ventajas de los jarabes.....	27
B. Constituyentes básicos.....	27
C. Control de calidad de los jarabes.....	29
2.2.3 Estabilidad de los medicamentos.....	29
A. Tipos de degradación de los medicamentos.....	30
1. Degradación química.....	30
2. Hidrolisis.....	30
3. Oxidación.....	31
4. Fotólisis.....	31
2.2.4 Técnica instrumental.....	32
A. Espectroscopia de Absorción Atómica.....	32
1. Descripción.....	32
2. Características.....	33
3. Etapas de análisis por Absorción Atómica.....	33
B. Valoraciones.....	33
1. Diferentes procedimientos de valoración	34
2. Tipos de valoraciones.....	34
2.3 Definición de Términos Básicos.....	36

CAPITULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	38
3.1 Tipo de Investigación.....	38
3.1.1 Método.....	38
3.1.2 Técnica.....	38
3.1.3 Diseño.....	38
3.2 Población y Muestreo de la Investigación.....	39
3.2.1 Población.....	39
3.2.2 Muestra.....	39
3.3 Variables e Indicadores.....	39
3.4 Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos.....	39
3.4.1 Técnicas.....	39
3.4.2 Instrumentos.....	42
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....	
4.1 Resultados.....	43
4.2 Análisis e interpretación de Resultados.....	48
DISCUSIÓN.....	50
CONCLUSIONES.....	53
RECOMENDACIONES.....	54
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
ANEXOS.....	59

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
TABLA N°1: Oxidantes utilizados como soluciones patrón.....	35
TABLA N°2: Concentración de hierro (II) por titulación (dia1).....	44
TABLA N°3: Concentración de hierro total por Absorción Atómica (dia1)	45
TABLA N°4: Concentración de hierro (II) por titulación (dia5).....	46
TABLA N°5: Concentración de hierro total por Absorción Atómica (dia5)	47

ÍNDICE DE CUADROS

	Pág.
CUADRO N° 1: Propiedades químicas de importancia.....	21
CUADRO N° 2: Valores obtenidos con el estándar a diferente Concentración.....	43

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
FIGURA N°1: Representación estructural del grupo hemo en la Hemoglobina.....	24
FIGURA N°2: Titulación con permanganato de potasio.....	40

ÍNDICE DE GRÁFICOS

	Pág.
GRÁFICO N°1: Curva de calibración con el estándar.....	44
GRÁFICO N°2: Concentración de hierro (II) por titulación (dia1).....	45
GRÁFICO N°3: Concentración de hierro total por Absorción Atómica (dia1).....	46
GRÁFICO N°4: Concentración de hierro (II) por titulación (dia5).....	47
GRÁFICO N°5: Concentración de hierro total por Absorción Atómica (dia5).....	48

INTRODUCCIÓN

Muchas son las características que determinan la estabilidad de un producto farmacéutico entre ellas aspectos físicos, químicos y microbiológicos.

Las causas químicas de deterioro de los medicamentos se clasifican en incompatibilidad, oxidación, reducción, hidrólisis, racemización, descarboxilación y otras, que también pueden conducir a modificación de las cualidades del medicamento (1). Estos procesos pueden ocurrir si no se cumple con las Buenas Prácticas de Almacenamiento y las Buenas Prácticas de Manufactura. El interés de esta investigación es evaluar si los jarabes de sulfato ferroso permanecen estables una vez que la tapa de seguridad sea abierta puesto que el contacto con el ambiente puede alterar la composición química del jarabe.

En la actualidad la estabilidad forma parte del concepto de calidad de un producto farmacéutico.

En esta investigación se tomaron en cuenta dos técnicas analíticas cuantitativas las cuales son: valoración oxidación-reducción para determinar hierro (II) y Espectrofotometría de Absorción Atómica para determinar hierro total. Se compararon los tipos de jarabes en relación a la concentración de hierro (II) y hierro total, las muestras recibieron un tratamiento previo antes de ser sometidas a la cuantificación de hierro por Espectrofotometría de Absorción Atómica y por valoración óxido-reducción.

La investigación se llevó a cabo en el laboratorio del Centro Nacional de Salud Ocupacional y Protección del Ambiente para la Salud en los meses agosto-setiembre del año 2016 con los valores obtenidos de las lecturas espectrofotométricas y volumétricas, se realizaron los cálculos respectivos para determinar la concentración de hierro (II) y hierro total y con ello evaluar si los jarabes son estables en relación a la concentración del principio activo.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la Realidad Problemática

La anemia infantil es un problema de salud pública prioritaria, con una alta prevalencia y con grupos poblacionales expuestas a un mayor riesgo de padecerla (2).

En Latinoamérica, la prevalencia de anemia en niños menores de cinco años es del 29.3%, lo cual corresponde a aproximadamente 23 millones de niños afectados. Asimismo, la prevalencia en mujeres en edad fértil en Latinoamérica es de 17,8% (39 millones de afectadas) (2008 2012; Database 2005).

La suplementación con sulfato ferroso se estableció como estrategia en el Perú a partir de 1997 con la creación del programa nacional de deficiencia de micronutriente (2). En la actualidad se han creado muchas estrategias para prevenir la anemia por deficiencia de hierro, es por ello que las formulaciones con sulfato ferroso por vía oral siguen teniendo gran demanda por el bajo costo y por ser el medicamento que posee mayor absorción y buena biodisponibilidad en el organismo.

Todo medicamento debe cumplir con los requisitos establecido en las farmacopeas como son límites de concentración de principio activo, pruebas de identificación, ensayos de calidad entre otros.

Si un producto farmacéutico no cumple con las Buenas Prácticas de Almacenamiento está en riesgo de sufrir algunos cambios físicos y químicos, desde allí el interés de saber si el principio activo del jarabe sulfato ferroso permanece como tal una vez que la tapa de seguridad sea abierta. Esto con el fin de garantizar la calidad del producto.

1.2 Formulación del Problema

1.2.1 Problema General

¿Será posible evaluar la estabilidad de jarabes sulfato ferroso mediante la determinación de hierro (II) y hierro total, comercializados en farmacias y boticas del distrito de Lince durante los meses agosto-setiembre del año 2016?

1.2.2 Problemas Específicos

PE1 ¿Cuál será la concentración de hierro (II) en fórmulas de jarabe sulfato ferroso?

PE2 ¿Cuál será la concentración de hierro total en fórmulas de jarabe sulfato ferroso?

PE3 ¿Será posible comparar los tipos de jarabe sulfato ferroso que contengan hierro (II)?

1.3 Objetivos de la Investigación

1.3.1 Objetivo General

O.G Evaluar la estabilidad de jarabes sulfato ferroso tomando como indicadores la determinación de hierro II y hierro total, comercializados en boticas del distrito de Lince durante los meses agosto-setiembre del año 2016.

1.3.2 Objetivos Específicos

O.E.1 Cuantificar la concentración de hierro (II) en el jarabe sulfato ferroso.

O.E.2 Determinar la presencia de hierro total en el jarabe sulfato ferroso.

O.E.3 Comparar los tipos de jarabe sulfato ferroso que contengan hierro (II) como principio activo.

1.4 Hipótesis de la Investigación

1.4.1 Hipótesis General

H.G La determinación de hierro (II) y hierro total en formulaciones de jarabes sulfato ferroso comercializados en el distrito de Lince permite evaluar su estabilidad.

1.4.2 Hipótesis Específicos

H.E.1 La concentración de hierro (II) en fórmulas de jarabe sulfato ferroso estará dentro de los valores establecidos.

H.E.2 La presencia de hierro total en fórmulas de jarabe sulfato ferroso es aceptable.

H.E.3 La comparación de los tipos de jarabe sulfato ferroso en relación a la concentración de hierro (II) serán equivalentes.

1.5 Justificación e Importancia de la Investigación

1.5.1 Justificación de la investigación

De acuerdo a las estimaciones de la OMS, la deficiencia de hierro es la deficiencia nutricional más ampliamente extendida en el mundo. La prevalencia de la deficiencia subclínica de hierro es al menos el doble que la de la anemia (4).

Según la Encuesta Nacional de Demografía y Salud (ENDES), la anemia en el Perú en niñas y niños de 6 a 35 meses desde el año 2000 presento una caída de 19.3 puntos porcentuales en 11 años, pasando de 60.9% a 41.6% en el año 2011, sin embargo desde el 2011 y contrario a la tendencia anterior, la cifras se han incrementado paulatinamente hasta llegar 46.4% en el año 2013 (4).

1.5.2 Importancia de la investigación

En los últimos años, se ha creado la necesidad de brindar productos de alta calidad, esto con el fin de satisfacer las exigencias de los consumidores. Existen varios factores que

pueden alterar la integridad y la estabilidad de los medicamentos, desde el momento de su fabricación hasta llegar al consumidor final.

La identidad química, las propiedades fisicoquímicas, microbiológicas y otras propiedades de un medicamento pueden cambiar durante el tiempo que transcurre desde su fabricación hasta el momento de su consumo.

Por lo tanto el objetivo de este estudio fue determinar la concentración de hierro (II) y hierro total en formulaciones de jarabe sulfato ferroso empleando métodos analíticos de valoración y de Absorción Atómica para asegurar la calidad del medicamento.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la Investigación

2.1.1 Antecedentes Nacionales

En la investigación realizada por Sacca Tacas C. **“ANÁLISIS DE HIERRO EN JARABE POR ESPECTOFOTOMETRÍA DE ABSORCIÓN ATÓMICA DE FLAMA”** Lima-Perú (2010); en objetivo de la investigación fue determinar la concentración de hierro total en una muestra de jarabe de 75mg/5mL, para ello emplearon dos técnicas la de curva de calibración donde utilizan 2mL de la solución stock cuya concentración de hierro es de 100ppm que viene a ser la solución madre. La otra técnica utilizada fue el de adición de patrón que consiste en contener además de la muestra de jarabe, 2mL de la solución estándar de sulfato ferroso heptahidratado.

Los resultados obtenidos mediante la curva de calibración aplicando la ecuación de la recta la concentración de hierro fue 72mg/5mL y empleando la técnica de adición de patrón el resultado fue 85mg/5mL. Donde concluye que la técnica de curva de calibración se aproxima más al valor indicado en el envase del jarabe por lo tanto es el más específico (5).

2.1.2 Antecedentes Internacionales

En la investigación realizada por Rivera Magaña C. J. y Vásquez Alas M. I. titulada **“COMPARACIÓN DE LA PRECISIÓN DE LOS MÉTODOS: ULTRAVIOLETA VISIBLE, ABSORCIÓN ATÓMICA Y VALORACIÓN OXIDO-REDUCCIÓN PARA LA CUANTIFICACIÓN DEL HIERRO EN TABLETAS Y JARABES”** San Salvador- Centro América (2010). El objetivo de la investigación fue comparar la precisión de los métodos Ultravioleta Visible, Absorción Atómica y

Valoración Oxido- Reducción, para ello utilizaron muestras solidas (tabletas) y líquidas (jarabes) conteniendo en su composición hierro elemental, con el fin de obtener la precisión de los métodos se analizó tres tipos de muestras de ambas formas farmacéuticas y para cada muestra se hicieron tres replicas obteniendo un total de nueve lecturas por cada muestra. Los criterios de aceptación reportados en la validación de métodos son: $cv \leq 2\%$ para métodos cromatográficos y volumetría $cv \leq 3\%$ para métodos químicos y espectrofotométricos.

Los resultados obtenidos por el método ultravioleta visible para tabletas fue cv (coeficiente de variación) = 1.00%; 1.62%; 1.39% respectivamente para cada muestra; para el caso de jarabes el cv= 2.11%, 2.99%; 2.93%, lo cual indica que la precisión del método es aceptable.

Para el método de Absorción Atómica para tabletas el cv=0.68%, 0.76%; 0.74%, para el caso de jarabes el cv=1.98%; 1.19%; 2.48%. Para el método de valoración oxido-reducción el coeficiente de variación para tabletas fue 2.77%; 2.70% y 2.89%, para el caso de jarabe sulfato ferroso el cv=19.84%; 36.08%; 24.80%. Donde concluyen que los métodos anteriores son confiables mientras que el método de óxido-reducción no lo es debido al margen de error que presento mayor al 2% para métodos volumétricos (6).

En el estudio realizado por Ardilla Quintero J.A. **“VALIDACIÓN INTERNA DE LOS MÉTODOS ANALÍTICOS PARA LA CUANTIFICACIÓN DE HIERRO TOTAL, HIERRO NO HEMO E IMPLEMENTACIÓN DEL MÉTODO PARA LA DETERMINACIÓN DE HIERRO HEMO EN ALIMENTOS”** Bucaramanga (2009). Su objetivo fue validar métodos analíticos e implementar el método preciso para determinar hierro en alimentos, la metodología utilizada fue Absorción Atómica y Ultravioleta Visible empleando parámetros analíticos de validación como son: límite de detección,

límite de cuantificación, linealidad, sensibilidad, precisión, exactitud. Las soluciones muestras fueron: dos soluciones testigo, dos soluciones estándar, dos muestras naturales (tableta de chocolate fortificada con hemoglobina desecada al 5% y 30%, dos muestras adicionales que permitió estimar la exactitud del método donde se le adiciono 0.033mg y 0.077mg de hierro original respectivamente. Concluyen que la validación interna permitió evaluar y cuantificar experimentalmente los parámetros de validación que dan confianza a los dos métodos analíticos para determinar hierro total en una barra de chocolate. También señalan que en la evaluación de la linealidad del rango de validación escogido para las dos metodologías demuestra la correlación lineal que existe entre la absorbancia y la concentración de analito en la muestra. Los resultados de coeficiente de variación fueron inferiores al 10% según la guía de validación, para las muestras naturales fue de 5.1%; 2.5% y para las muestras adicionales fue de 1.4% y 1.3% logrando clasificar las dos métodos como precisos para fines prescritos (7).

En el estudio realizado por Gómez Hernández A.K. y Morales Lainfiesta O.K. **“DETERMINACIÓN DE HIERRO EN UN JARABE MULTIVITAMINICO POR ABSORCIÓN ATÓMICA”** Guatemala (2009) El objetivo del estudio fue establecer la cantidad de hierro presente en un jarabe multivitamínico (mineravit) fabricado por laboratorio Kral y compararlo con la concentración prescrita por el laboratorio. Donde el resultado experimental de la concentración de hierro para una dosis de 10mL fue 9.7mg se contrasto este resultado con el prescrito comercialmente que es de 9 mg de hierro. Concluyen que el ajuste lineal obtenido en la curva de calibración fue de 0.9996 el cual es indicador que la medición de los estándares se ajusta al modelo lineal. Por tanto el método es confiable para determinar hierro en un jarabe multivitamínico (8).

2.2 Bases Teóricas

2.2.1 Hierro

A. Concepto

El hierro es un elemento esencial para los seres vivos. Es necesario para una adecuada oxigenación de los tejidos y para el metabolismo de las células. En el cuerpo el hierro está en dos formas: 1) El 70% como hierro funcional en los glóbulos rojos, mioglobinas y algunos enzimas; 2) El 30% como hierro en forma de depósito.

B. Descripción de las propiedades químicas

El hierro es el metal más abundante en el universo, y el cuarto elemento en frecuencia en la corteza terrestre. Se encuentra naturalmente en el universo, en el agua y en muchos alimentos. Algunos datos de importancia química se describen a continuación (10).

Cuadro N° 1 Propiedades químicas de importancia

NOMBRE	HIERRO
Símbolo	Fe
Numero Atómico	26
Peso Atómico	55.845 g/mol
Niveles de Oxidación	+2,+3,+
Potencial redox	+0.77;-0.44
Configuración Electrónica	[Ar]3d ⁶ 4s ²

Fuente: Elaboración propia

El Hierro se puede encontrar en dos formas químicas. En su forma sólida, existe en forma de metal o en compuestos que lo contienen. En solución acuosa, el hierro se encuentra en dos estados de oxidación, Fe²⁺ (forma ferrosa), y Fe³⁺ (forma férrica).

Una propiedad especial del Hierro es su facilidad para cambiar entre éstas dos formas, lo que le permite actuar como catalizador en las reacciones redox, donando o aceptando electrones. Algunas de las principales actividades biológicas de las sustancias que contienen hierro en relación con el oxígeno y con el metabolismo energético dependen de la propiedad reactiva del elevado potencial redox (11).

C. Usos del hierro

-En la medicina: Son empleados para propósitos medicinales en el tratamiento de la anemia, cuando la cantidad de hemoglobina y el número de glóbulos rojos disminuye. El hierro se usa también en la formulación de tónicos. El más importante compuesto ferroso es el sulfato ferroso (FeSO_4), llamada vitriolo verde; normalmente se presenta en forma de cristales de color verde pálido hidratados con siete moléculas de agua (7).

- En la industria: El uso más extenso del hierro (fierro) es para la obtención de aceros estructurales; también se producen grandes cantidades de hierro fundido y de hierro forjado. Entre otros usos del hierro y de sus compuestos se tienen la fabricación de imanes, tintes (tintas, papel para heliográficas, pigmentos pulidores) y abrasivos (11).

D. Hierro en los sistemas biológicos

Las principales funciones biológicas que posee el hierro, se basan en sus propiedades oxido-reductoras, ya que los estados de oxidación del hierro van desde 2 a 3, la interconversión entre estos estados de oxidación le otorgan a este elemento propiedades fisicoquímicas particulares que le permiten participar en la transferencia de electrones como

así también de unirse en forma reversible a diferentes ligandos entre los más importantes se encuentran, los átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre. Esta característica le confiere a este elemento propiedades biológicas especiales que le permiten participar en un gran número de procesos bioquímicos, generalmente a través de su asociación con diversas biomoléculas, especialmente las proteínas, muchas de las cuales poseen actividad enzimática (10).

Entre las proteínas que contienen átomos de hierro en su estructura están: enzimas que contienen hierro ligado a azufre; enzimas que contienen hierro bajo la forma de hemo (10).

Estas características particulares del hierro, sumadas a la gran variedad y diversidad de estructura biológica a las cuales se encuentran asociado, hacen que este elemento intervenga en múltiples y vitales procesos bioquímicos y fisiológicos como el transporte y almacenamiento de oxígeno a través de la hemoglobina. Este sistema también interviene en la degradación de distintos metabolitos, drogas, fármacos y diferentes sustancias tóxicas. Por otra parte el hierro al formar parte de todas las oxidasas de los mamíferos, demuestra la variedad de procesos metabólicos y fisiológicos.

E. Clasificación del hierro

De acuerdo al entorno químico, el hierro se ha clasificado en tres categorías:

- **Hierro total**

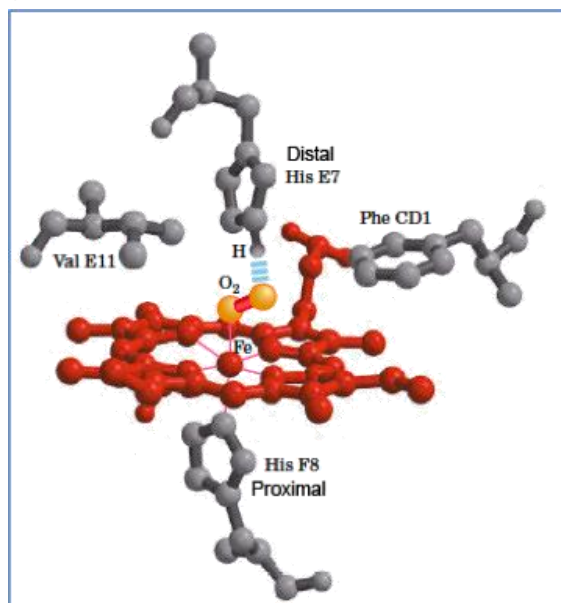
Se considera dentro de esta categoría, a la suma cuantitativa de todas las formas químicas de hierro dentro de un sistema. Incluye el hierro de sales

inorgánicas, hemoproteínas y hierro asociado a materia orgánica en forma diferente al grupo hemo.

- **Hierro hemo**

El hierro hemo forma parte de proteínas como la hemoglobina, mioglobulina, citocromos y muchas hemoproteínas que se encuentran en los alimentos de origen animal, estas se encargan del transporte y metabolismo del oxígeno. El hierro en forma divalente se encuentra quelado con un anillo de porfirina estableciendo un complejo denominado grupo hemo, en donde forma seis enlaces coordinados 4 con los nitrógenos de la porfirina, 1 con el nitrógeno de origen proteínico y el enlace restante está libre para unir la molécula del oxígeno como muestra en la figura N°1. El hierro en el anillo de porfirina puede encontrarse en forma trivalente, esta forma oxidada del grupo hemo se denomina hemina y presenta menos estabilidad que en grupo hemo con el hierro en estado divalente.

Figura N°1: Representación estructural del grupo hemo en la hemoglobina.



Fuente: Principios de bioquímica Lehninger, 2005.

- **Hierro no hemo**

El hierro no hemo corresponde al hierro que no se encuentra unido al grupo hemo; básicamente está formado por sales inorgánicas de este metal, se encuentra principalmente en los alimentos de origen vegetal, y en la mayoría de los preparados farmacéuticos utilizados en la terapia contra la deficiencia de este bioelemento.

F. Sulfato ferroso

Es el tratamiento de elección para casos de anemia hipocrómica y como profiláctico en niños prematuros, niños en época de crecimiento, niños con dietas especiales, embarazo. Estimula la producción de hemoglobina.

El promedio de la dosis de hierro para adultos, requerido por día para el tratamiento de la anemia es de 200 mg (2-3 mg/kg), niños entre 15-30 kg requieren la mitad de la dosis de los adultos, niños más pequeños requieren 5 mg/kg/día, la profilaxis y las deficiencias nutricionales leves de hierro, como por ejemplo en el embarazo, pueden ser manejadas con dosis de 30-60 mg/día.

1. Farmacocinética

El hierro se absorbe en el duodeno y yeyuno superior; la absorción es mayor (20% a 30%) en personas con concentraciones bajas de hierro que en personas con valores normales (10%). Los alimentos y aclorhidria disminuyen la absorción de hierro. Elevada unión a proteínas plasmáticas. Se distribuye y almacena principalmente en tejido hepático (90%). Se metaboliza en el hígado. Su $t_{1/2}$ es aproximadamente 6 horas. Eliminación por vía biliar. La cantidad que exceda a las necesidades diarias se excreta en la orina, principalmente sin metabolizar.

2. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al sulfato ferroso, anemia no ferropenia, hemosiderosis, hemocromatosis.

3. Reacciones adversas

Náuseas, estreñimiento, pirosis, heces oscuras, sabor metálico. Poco frecuente: vómito, edema, diarrea, coloración temporal de dientes con jarabe.

4. Interacciones

Medicamentos Antiácidos: citrato de bismuto, cimetidina, omeprazol, metildopa, cafeína: disminuyen la absorción de hierro.

Quinolonas: reduce absorción de quinolonas por quelación.

Tetraciclinas: reduce absorción de tetraciclinas orales.

Cloranfenicol: retarda absorción de hierro.

Levotiroxina: interfiere con su eficacia hormonal.

Levodopa: interfiere su efecto terapéutico.

Etanol: favorece la absorción del hierro.

Penicilamina: disminuye la eficacia de la penicilamina.

Alteraciones de pruebas de laboratorio: alta tasa de falsos positivos en detección de sangre oculta en heces. Alteración de los resultados de hierro sérico.

Puede dar falsos positivos en la prueba de glucosa oxidasa.

2.2.2 Jarabes

Los jarabes se usan desde hace mucho tiempo. Antes de descubrirse el azúcar, se preparaban con miel. Su empleo se generalizó ampliamente por que enmascaran el sabor desagradable de algunas drogas y se conservan por más tiempo (Helman, 1982). Las soluciones orales, que

contienen concentraciones altas de sacarosa u otros azúcares tradicionalmente se han denominado como jarabes. Entre las propiedades que caracterizan estas preparaciones se encuentran:

- Alta concentración de azúcar (45-85%)
- Densidad específica de 1.32 a 15 °C
- Viscosidad de 100 cp.

Algunas soluciones orales sin azúcar contienen agentes endulzantes como sorbitol o edulcorantes sintéticos, así como agentes viscosantes. Tales soluciones dulces viscosas, sin azúcares son ocasionalmente preparadas como vehículos para la administración de los principios activos a los diabéticos y también se incluyen en la clasificación de jarabe (Farmacopea Argentina, 2003; Remington, 2003). Se presentan como líquidos homogéneos, transparentes, brillantes, incoloros o coloreados, de sabor y olor agradable (Hernández, 2010).

A. Ventajas de los Jarabes

Entre las principales ventajas de este tipo de preparación resaltan:

- Fácil administración principalmente en niños, ancianos o adultos incapaces de deglutir comprimidos o cápsulas.
- Los principios activos administrados en forma de disolución se encuentran disponibles para ser absorbidos inmediatamente que alcancen el sitio de absorción (estómago o intestino). (Mayor biodisponibilidad)
- Dosificación fácil y cómoda (en volumen)
- Menor efecto de irritación si se trata de un medicamento agresivo, a nivel gástrico, ya que viene amortiguado por la disolución.

- Desde el punto de vista tecnológico su fabricación es sencilla. (Remington, 2003 y Vila Jato, 2001).

B. Constituyentes básicos

Los jarabes están constituido por:

- Principio Activo.

Es la sustancia que ejerce la acción farmacológica a la que está destinada la forma farmacéutica (Hernández, 2010).

-Vehículo o Solvente

El vehículo o componente líquido de la formulación suele ser agua o mezclas con sorbitol, glicerina, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos o etanol. Con menor frecuencia, se emplean disolventes oleosos, como aceites vegetales, parafina, polidimetilsiloxano La selección del vehículo es crítica en función de la solubilidad del principio activo y su estabilidad. Se suelen incorporar reguladores de pH (carbonatos, ácido cítrico, ácido tartárico, bicarbonato) ya que esta tiene una influencia directa en ambos aspectos (Hernández, 2010; Vila Jato, 2001).

-Correctores de aroma y sabor

Las propiedades organolépticas desagradables de muchos fármacos y excipientes se perciben de forma más acusada en formas líquidas al tener mayor contacto con las papilas gustativas que en otras formas de administración. Se emplean edulcorantes naturales o sintéticos (sacarosa, fructuosa, glucosa, sorbitol, glicerina, sacarina, etc), y saborizantes y aromatizantes permitidos por las autoridades sanitarias, pueden ser naturales o sintéticos (Hernández, 2010; Swarbrick, 2007).

- Preservantes Antimicrobianos

Para evitar el desarrollo de microorganismos, se incorporan a la formulación agentes antimicrobianos. Los más empleados son los ésteres del ácido parahidroxibenzoico (parabenos), el ácido benzoico y su sal sódica. Se añaden en concentraciones bajas (> 0.5%) (Hernández, 2010).

Puede incluirse también estabilizantes, antioxidantes, buffers, colorantes entre otras sustancias auxiliares de acuerdo a las características del principio activo y el resto de los componentes de la formulación (Vila Jato, 2001).

C. Control de Calidad de los Jarabes (14)

Entre los principales ensayos de calidad que le realizan a los jarabes se encuentran:

- Características organolépticas (olor, color, sabor y transparencia)
- Uniformidad de masa
- Densidad (jarabe simple: 1,32 g/mL a 15-20°C)
- Punto de ebullición (jarabe simple: 105°C)
- Índice de refracción
- Viscosidad (jarabe simple: 190 cP a 20°C)
- Sacarosa y azúcar invertido
- Control microbiológico
- Cuantificación del ingrediente activo

2.2.3 Estabilidad de los medicamentos

La causa por la que ocurre la pérdida de la concentración inicial de un fármaco, determinante de la caducidad del mismo es debida a múltiples factores que afectan su estabilidad y provocan la degradación del principio activo.

La estabilidad de los principios activos es el principal criterio para determinar la aceptación o rechazo de cualquier

medicamento. Existen varias formas de inestabilidad, son estas la degradación química del principio activo, la formación de un producto tóxico resultante del proceso de descomposición y la inestabilidad que puede disminuir la inestabilidad del fármaco (16).

Entre los múltiples factores que podrían incidir sobre la estabilidad de un producto se hallan la interacción potencial entre los principios activos y excipientes, el proceso de elaboración, la forma de dosificación, el sistema de envases, revestimiento y cierre, las condiciones ambientales durante el transporte, almacenamiento y manipulación y el tiempo transcurrido desde la elaboración hasta el uso del producto.

La estabilidad de los medicamentos depende en buena parte de las condiciones de almacenamiento, exposición a la luz, así como cambios importantes de temperatura y humedad que son factores que conspiran contra una estabilidad óptima.

Para evaluar la estabilidad de un medicamento y establecer condiciones relativas al almacenamiento, los medicamentos son sometidos a dos tipos fundamentales de estudios: los acelerados y los de vida de estante.

A. Tipos de degradación de los medicamentos

1. Degradación química

Los medicamentos están constituidos de moléculas orgánicas por lo que, los mecanismos de degradación son similares a los de todos los compuestos orgánicos, pero con la diferencia de que las reacciones se presentan a concentraciones muy diluidas. Los tipos de degradación más importantes de los productos farmacéuticos son la hidrólisis, la oxidación y la fotólisis.

2. Hidrolisis

Tipo de degradación que involucra la descomposición del principio activo por una reacción con el solvente presente. En muchos casos el solvente es agua, pero pueden estar presentes solventes como el alcohol etílico o el propilenglicol. Estos solventes actúan como agentes nucleofílicos atacando centros electropositivos en la molécula del fármaco.

3. Oxidación

Las reacciones de oxidación son alguna de las vías para producir inestabilidad en los fármacos. Generalmente el oxígeno es el responsable de estas reacciones conocidas como autorreducción.

Los productos de oxidación están electrónicamente más conjugados, por lo que los cambios en las apariencias, como el color y forma de la dosificación son un indicio de la degradación de los medicamentos.

4. Fotólisis

La luz normal del sol o la de iluminación de interiores puede ser responsable de la degradación de algunas moléculas de fármacos. Estas son reacciones que se asocian que se asocian comúnmente a las de oxidación, ya que la luz se considera un iniciador.

Degradación Biológica

Muchos medicamentos, especialmente los jarabes y los sueros glucosados, pueden sufrir degradaciones por fermentación. En el caso de los jarabes, el ataque lo causan principalmente hongos, y en el caso de los sueros las levaduras.

2.2.4 Técnica Instrumental

A. Espectroscopia de Absorción Atómica

La espectroscopia de absorción atómica es un método instrumental de la química analítica que determina una gran variedad de elementos al estado fundamental como analitos.

1. Descripción

Es un método instrumental que está basado en la atomización del analito en matriz líquida y que utiliza comúnmente un nebulizador pre-quemador (o cámara de nebulización) para crear una niebla de la muestra y un quemador con forma de ranura que da una llama con una longitud de trayecto más larga. La niebla atómica es desolvatada y expuesta a una energía a una determinada longitud de onda emitida ya sea por una lámpara de cátodo hueco construida con el mismo analito a determinar o una lámpara de descarga de electrones.

En Absorción Atómica la cantidad de luz absorbida después de pasar a través de la llama determina la cantidad de analito existente en la muestra. Hoy en día se utiliza frecuentemente una mufla de grafito (u horno de grafito) para calentar la muestra a fin de desolvatarla y atomizarla, aumentando la sensibilidad. El método del horno de grafito puede también analizar algunas muestras sólidas o semisólidas. Debido a su buena sensibilidad y selectividad, sigue siendo un método de análisis comúnmente usado para ciertos elementos traza en muestras acuosas (y otros líquidos). Otro método alternativo de atomización es el generador de hidruros (7).

2. Características de la Absorción Atómica

-Es un excelente método para la determinación de elementos a nivel de trazas.

-El método está basado en la absorción de radiación electromagnética cumpliéndose la ley de Beer.

-Sensibilidad se define como la concentración en solución del elemento a determinar que origina una absorbancia de 0.004 o 1% de absorción unidades a la longitud de onda usada, respecto al disolvente (blanco).

-Límite de detección es la más baja concentración que estadísticamente puede distinguirse del cero (blanco).

3. Etapas de análisis de la Absorción Atómica

- Preparación y disoluciones de las muestras: sustancias inorgánicas y orgánicas.

- Selección de longitud de onda para cada elemento.

B. Valoraciones

Los métodos por valoración comprenden un grupo grande y poderoso de procedimientos cuantitativos se basa en la medición de la cantidad de un reactivo de concentración conocida que se consume por el analito

En general, las valoraciones se realizan agregando cuidadosamente un reactivo de concentración conocida a una solución de la sustancia, hasta que se verifique que la reacción entre ambos ha sido completa, luego se mide el volumen de reactivo empleado. Esta solución de composición exactamente conocida que se utiliza en una valoración recibe el nombre de solución valorada o solución patrón.

1. Diferentes procedimientos de valoración

- **Valoración directa**

El reactivo valorante se añade al analito hasta que la reacción es completa. Deben darse los requisitos de reacción estequiométrica, cuantitativa, rápida, selectiva y que disponga de sistemas de indicadores del punto final adecuados.

- **Valoración por retroceso o indirecta**

Se añade al analito un exceso medido del reactivo valorante y se determina por este exceso. Este exceso se determina mediante un nuevo valorante. Este tipo de valoraciones se lleva a cabo cuando no se cumple uno de los requisitos anteriores.

2. Tipos de valoraciones

Los métodos volumétricos se pueden clasificar en cuatro categorías principales, según la naturaleza de la reacción.

- **Valoración ácido-base:** Basados en la reacción de neutralización entre un analito y una disolución de ácido o base que sirve de referencia. Para determinar el punto final, usan un indicador de Ph, pH-metro, o un medidor de conductancia.
- **Valoración rédox:** Basados en la reacción de oxidación-reducción o reacción rédox entre el analito y una disolución del oxidante o reductor que sirve de referencia. Para determinar el punto final, usan un potenciómetro o un indicador rédox.

- **Valoración complejométrica:** Basadas en la reacción de formación de un complejo entre el analito y la sustancia valorante. El agente quelante. EDTA es muy usado para titular iones metálicos en disolución. Estas valoraciones generalmente requieren indicadores especializados que forman complejos más débiles con el analito.
- **Valoraciones por precipitación:** son aquellas basadas en las reacciones de precipitación. Uno de los tipos más habituales son las Argentometrías: precipitación de aniones como los halógenos (F-, Cl-, Br-, I-) y el tiocionato (SCN-) con el ión plata. Ag+. Esta titulación está limitada por la falta de indicadores apropiados.

Tabla N°1: Oxidantes utilizados como soluciones

Reactivos y formulas	Productos de reducción	Potencial estándar, v	Valorado Con	Indicador
Permanganato de potasio KMnO_4	Mn^{2+}	1.51	$\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4$, Fe, As_2O_3	MnO_4^-
Bromato de potasio KBrO_3	Br^-	1.44	KBrO_3	α -Naftoflavona
Cerio (IV), Ce ⁴⁺	Ce^{3+}	1.44	$\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4$, Fe, As_2O_3	Complejo de 1,10-fenantrolina con (ferroína) hierro(II)
Dicromato de potasio $\text{K}_2\text{C}_2\text{O}_7$	Cr^{3+}	1.33	$\text{K}_2\text{C}_2\text{O}_7$, Fe	Ácido difenilaminosulfónico
Yodo I_2	I^-	0.536	$\text{BaS}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	Almidón

Fuente: Comparación de la precisión de métodos analíticos, 2010.

2.3 Definición de Términos Básicos

- **Agente oxidante:** Sustancia que puede aceptar electrones de otra sustancia o aumentar el número de oxidación de otra sustancia.
- **Agente reductor:** Sustancia que puede donar electrones o disminuir los números de oxidación de ésta.
- **Analito:** Componente específico de una muestra, a medir en un análisis.
- **Análisis cuantitativo:** Determinación de las cantidades de sustancias presentes en la muestra.
- **Estabilidad:** En la actualidad la estabilidad forma parte del concepto de calidad de un producto farmacéutico, y la vida útil es un valor característico que toma esta propiedad en un determinado producto, en condiciones específicas. A su vez, la fecha de expiración es el límite de la vida útil.
- **Ferritina:** Proteína que el cuerpo usa como almacén fisiológico de hierro. Se forma en el intestino y se almacena en el hígado, bazo, médula ósea y células epiteliales de la mucosa intestinal.
- **Mioglobina (Mb):** Proteína transportadora de oxígeno del músculo parecida a la hemoglobina sanguínea por su función, pero que contiene un solo hem como parte de la molécula, en lugar de los cuatro de la hemoglobina, y cuyo peso molecular es cuatro veces menor que el de ésta.
- **Periodo de Eficacia:** Lapso autorizado en el registro sanitario del producto farmacéutico, durante el cual mantiene su estabilidad bajo las condiciones de almacenamiento definidas en su estudio de estabilidad. (3)

- **Periodo de Eficacia Tentativo:** Período de eficacia proyectado según los datos obtenidos de estudios de estabilidad acelerados, susceptible de ser modificado.
- **Principio Activo:** Sustancia o mezcla de sustancias dotadas de efecto farmacológico específico, o bien, que sin poseer actividad farmacológica, al ser administradas al organismo, la adquieren.
- **Producto Farmacéutico:** Toda sustancia natural o sintética o mezcla de ellas, que se destine a la administración al hombre o a los animales, con fines de curación, atenuación, tratamiento, prevención y diagnóstico de las enfermedades o de sus síntomas.
- **Rédox:** Nombre simplificado de las reacciones de reducción-oxidación, son aquellas reacciones de tipo químico que llevan a la transferencia de electrones entre reactivos, alterando el estado de oxidación. De este modo, un elemento libera electrones que otro elemento acepta.
- **Vida Útil:** Período de tiempo durante el cual un producto farmacéutico mantiene sus especificaciones de calidad.
- **Valorante:** Es el reactivo de concentración conocida cuyo volumen permite el cálculo de la concentración de la disolución problema.

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1 Tipo de Investigación

Aplicada: Ya que se aplicó conocimientos básicos de química analítica adquiridos en la universidad Alas Peruanas.

De campo: Se trabajó en el laboratorio CENSOPAS del Instituto Nacional de Salud en el Distrito de Lince, donde se aplicó métodos de valoración y de Absorción Atómica; para determinar hierro (II) y hierro total en jarabes de sulfato ferroso.

3.1.1 Método

Científico: Se partió de un problema de investigación, estabilidad de jarabes que contengan hierro (II) a partir de la concentración del principio activo.

Inductivo: Ya que se trabajó con tres tipos de jarabes que contengan hierro de diferente concentración, para luego evaluar si los jarabes son estables.

3.1.2 Técnica

Cuantitativa: Porque se determinó la concentración de hierro (II) y hierro total en los tres tipos de jarabes.

Correlacional: Porque se comparó las muestras de jarabe de acuerdo a la concentración de hierro (II) y hierro total.

3.1.3 Diseño

No experimental: Dado que en la investigación se aplicó métodos y técnicas de volumetría y de Absorción Atómica ya validados para cuantificar hierro (II) y hierro total en jarabes.

Descriptivo: Porque en esta tesis se describen detalladamente los procesos del método de Oxido-

Reducción y de Absorción Atómica para cuantificar hierro (II) y hierro total.

3.2 Población y Muestreo de la Investigación

3.2.1 Población

Se seleccionó Jarabes que contengan hierro (II) en su formulación como principio activo.

3.2.2 Muestra

Tres tipos de jarabe sulfato ferroso de diferente concentración (30mg/5mL, 75mg/5mL, 90 mg/5mL) y laboratorio farmacéutico adquiridos en dos boticas del distrito de Lince.

3.3 Variables e Indicadores

VARIABLE	INDICADORES
Variable Independiente(x): presencia de hierro (II) en formulaciones de jarabe.	Concentración de hierro (II)
	Concentración de hierro total
Variable Dependiente (y): Estabilidad de jarabes que contiene de hierro (II).	Cumple
	No Cumple

3.4 Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos

3.4.1 Técnicas

A. Método valoración rédox para determinar hierro II

a) Titulación con permanganato de potasio 0.014 M

Para ello una solución de permanganato 0.014M se pone en la bureta de titulación, en un matraz Erlenmeyer se coloca una

muestra del jarabe de 5mL diluida con 10mL de agua destilada y 2mL de ácido sulfúrico 2N para darle el medio ácido, luego se titula con permanganato hasta coloración rosa tenue donde se llega al punto final.

Figura N° 2 Titulación con KMnO_4 0.014 M



Fuente: Elaboración propia

La figura N°2 Muestra el punto final de la titulación, donde a partir del gasto se calcula la concentración de hierro (II).

La ecuación relacionada a la reacción redox entre el permanganato de la bureta y el hierro (II) contenida en el jarabe de define de la siguiente manera:



Donde se observa que el hierro (II) se oxida hierro (III) y el permanganato se reduce a manganeso (II), decolorándose en el matraz donde sucede la reacción; cuando ya no queda hierro (II) en la muestra la solución del matraz se torna de color rosado debido a la coloración del permanganato que ya no se reduce, coloreando la solución e indicando el punto final de la titulación.

Esto quiere decir, por estequiometría que un mol de permanganato reacciona con cinco moles de hierro.

b) Procedimiento para hallar la concentración de hierro (II)

Para sacar el gasto promedio del permanganato se realiza con la siguiente fórmula.

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n a_i = \frac{a_1 + a_2 + \dots + a_n}{n}$$

- Para hallar el número de moles del permanganato se utiliza la fórmula de molaridad que es igual a:
- $M = \frac{n}{V(L)}$ despejando: $n = M \cdot V(L)$
- Para hallar los milimoles del hierro (II), se considera la reacción estequiométrica donde la relación es uno en cinco, por lo tanto se multiplica por cinco moles del hierro y para convertir la unidad a milimoles se multiplica por mil.
- Para hallar los miligramos del hierro(II) se utiliza la fórmula de número de moles que es igual a:
 $n = w/PM$ despejando: $w = n \cdot PM$

B. Determinación de hierro total por el método de Absorción Atómica

Para este proceso se empleó el sistema de espectrofotometría de Absorción Atómica con flama de la marca Perkin Elmer model Analyst 400.

a) Preparación de la solución estándar

Pesar 496 mg $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ equivalente a hierro (II), trasvasarlo a un balón aforado de 1000mL aforar con agua destilada y mezclar, de esa solución tomar una alícuota de 1mL, 2mL, 5mL, y 10mL y trasvasarlo a un balón aforado de 100mL, luego se adiciona 1mL de HNO_3 0.2N obteniendo una concentración final de 100mg/L.

C. Lectura de Absorción Atómica

1. Encender el equipo 15 mn antes del análisis para que se estabilice a una longitud de onda de 248.3 nm.
2. Pasar agua bidestilada a través del nebulizador.
3. Calibrar con los estándares preparados (curva de calibración) del cual se obtiene la ecuación de la calibración.
4. Analizar y obtener las lecturas de las absorbancias de las muestras.
5. Con la ecuación de calibración obtenida determinar la concentración de las muestras.
6. Con el factor de dilución empleada obtener la concentración final de las muestras.

3.4.2 Instrumentos

- **Materiales y Equipos:**

Equipo de Absorción Atómica con Flama marca Perkin Elmer model Anayst 400.

Software Excel

Balanza analítica

Bureta

Beacker de 250 mL

Fiolas de 50 y 100 mL

Propipetas

Pipetas volumétricas de 5mL y 10mL

Matraces aforados de 250 mL

Papel aluminio

- **Reactivos:**

Ácido nítrico 0.2N

Sulfato ferroso heptahidratado

Permanganato de potasio 0.014 M

Agua destilada

Agua bidestilada

CAPÍTULO IV

PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

4.1 Resultados

CUADRO N° 2: VALORES OBTENIDOS DEL ESTÁNDAR DE REFERENCIA DE HIERRO (II) A DIFERENTES CONCENTRACIONES

Concentración de hierro II (mg/L)	Absorbancias de los estándares
0	0.0028
1	0.0531
2	0.1049
5	0.2559
10	0.5112

Fuente: Elaboración propia

La curva de calibración obtenida con estos datos, se observa un coeficiente de correlación "R" de 0.9999 lo cual indica que hay una buena correlación entre la absorbancia y la concentración

$$Y = 0.0508 X + 0.0026$$

Lo cual se puede reemplazar de la siguiente manera:

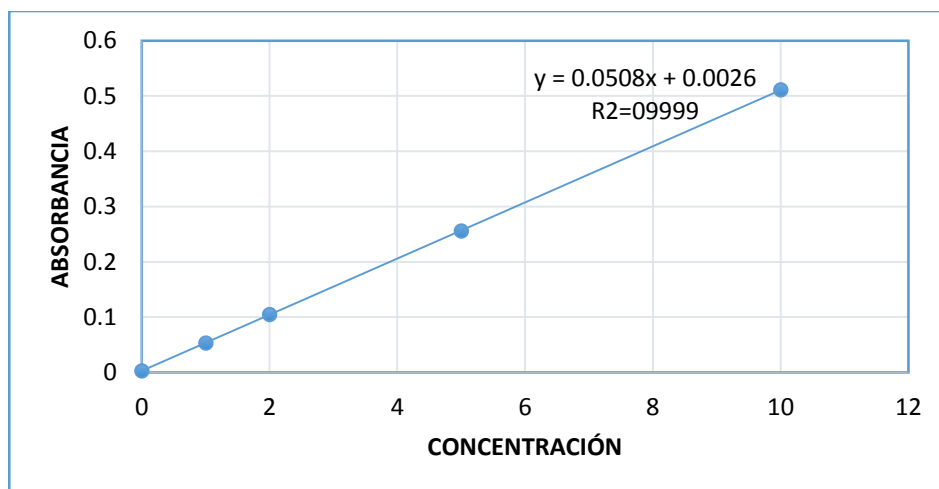
$$\text{Abs.} = 0.0508 Cx + 0.0026$$

Dónde:

Abs. : Absorbancia obtenida del equipo de Absorción Atómica

Cx : Concentración de hierro (II) en la muestra.

GRÁFICO N° 1: CURVA DE CALIBRACIÓN CON EL ESTÁNDAR



Fuente: Elaboración propia

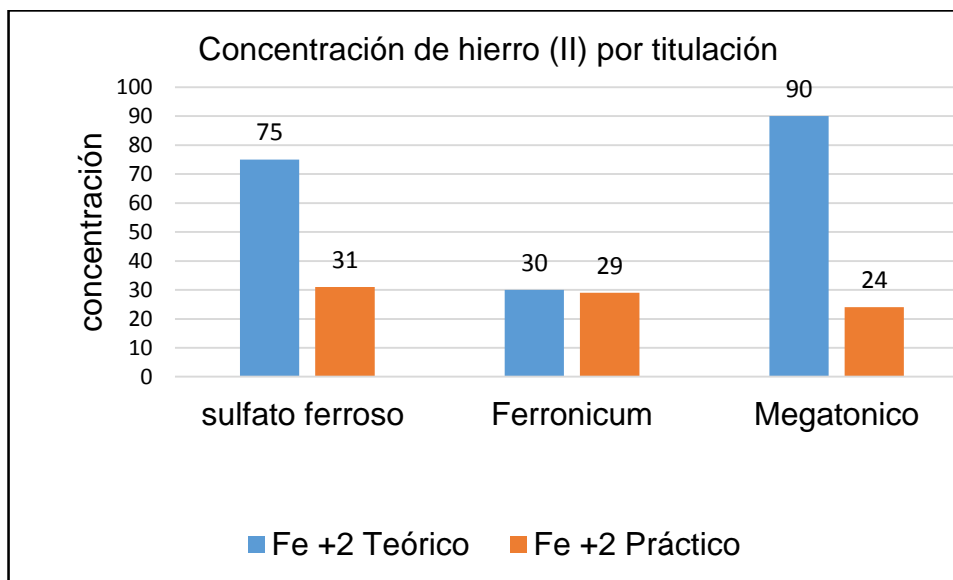
TABLA N° 2: CONCENTRACIÓN DE HIERRO (II) OBTENIDA POR TITULACIÓN DÍA (1)

Muestra	Contenido teórico	Gasto MnO4 0.014M	Gasto MnO4 0.014M	Gasto Promedio mL	Alícuota mL Muestra	mol MnO4	mmol Fe+2	Fe +2 mg/5 mL
Sulfato ferroso	75 mg/5mL	7.8	8.1	7.95	5	0.00011	0.5565	31
Ferronicum	30 mg/5mL	7.4	7.5	7.45	5	0.00010	0.5215	29
Megatónico	90 mg/5mL	6.16	6.18	6.17	5	0.00009	0.4319	24

Fuente: Elaboración propia

En la tabla N°2: Se muestra los gastos del permanganato así como también el gasto promedio en mL, la alícuota de la muestra en mL, el permanganato en moles, hierro (II) en milimoles y finalmente la concentración de hierro (II) en mg/5mL, donde ferronicum se aproxima a lo rotulado en la etiqueta.

GRÁFICO N° 2: CONCENTRACIÓN DE HIERRO (II) OBTENIDA POR TITULACIÓN (DÍA1)



Fuente: Elaboración propia

EL GRÁFICO N°2: Muestra los resultados prácticos de hierro (II) frente a los teóricos siendo para sulfato ferroso 31mg/5mL, para ferronicum 29mg/5mL, megatónico 24mg/5mL. Donde ferronicum se aproxima más a los valores teóricos.

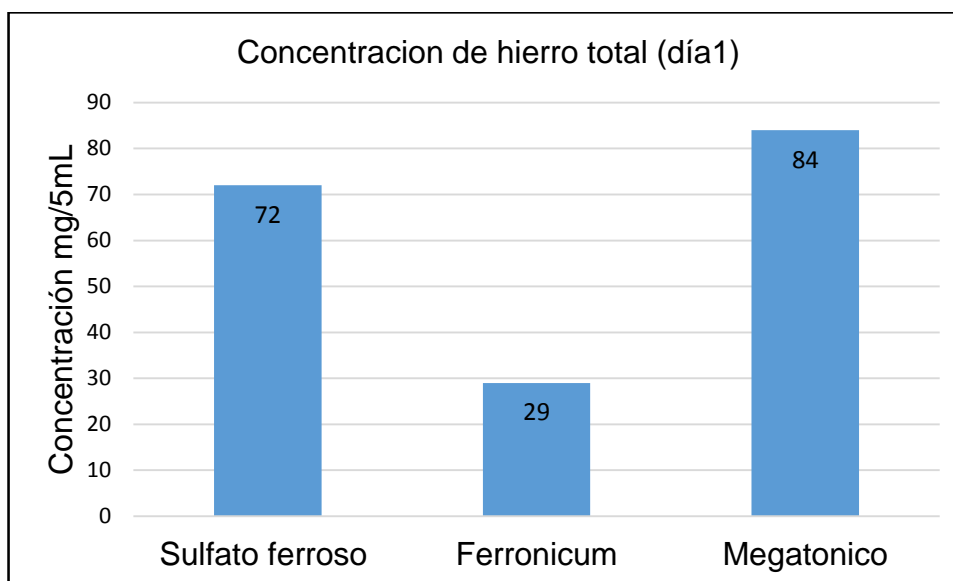
TABLA N°3: CONCENTRACIÓN HIERRO TOTAL POR ABSORCIÓN ATÓMICA (DIA1)

Muestra	Contenido teórico	Alícuota mL	Dilución mL	Absorbancias obtenidas	Resultado Fe total obtenido (mg/mL)	Resultado Fe total Obtenido (mg/5 mL)
Sulfato ferroso	75 mg/5mL	2	100	0.0758	1.44	72
Ferronicum	30 mg/5mL	2	100	0.0320	0.58	29
Megatónico	90 mg/5mL	2	100	0.0879	1.68	84

Fuente: Elaboración propia

En la siguiente tabla N°3: Se observa la alícuota de la muestra en mL, la dilución final de la muestra, las absorbancias de las muestras, hierro total obtenido en mg/mL y finalmente la concentración de hierro total en mg/5mL.

GRÁFICO N°3: CONCENTRACIÓN DE HIERRO TOTAL POR DE ABSORCIÓN ATÓMICA (DÍA1)



Fuente: Elaboración propia

EL GRÁFICO N°3: Muestra la concentración de hierro total en el día (1) para sulfato ferroso 72mg/5mL, para ferronicum 29mg/5mL, megatónico 84mg/5ml siendo mayor para megatonico y menor para ferronicum.

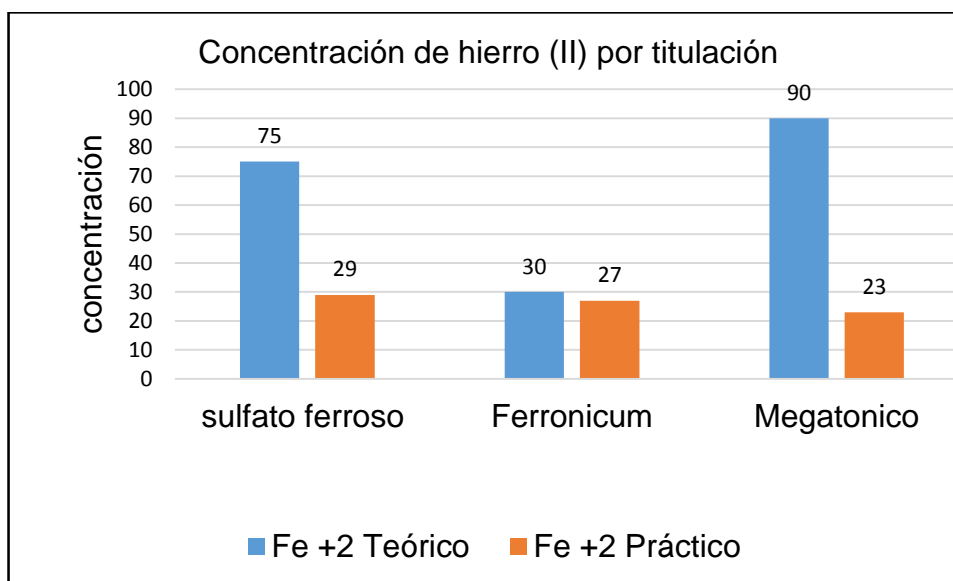
TABLA N°4: CONCENTRACIÓN DE HIERRO (II) OBTENIDA POR TITULACIÓN (DÍA 5)

Muestra	Contenido teórico	Gasto MnO4 0.014M	Gasto MnO4 0.014M	Gasto Promedio mL	Alicuota mL Muestra	mol MnO4	mmol Fe+2	Fe +2 mg/5 mL
Sulfato ferroso	75 mg/5mL	7.4	7.3	7.35	5	0.00010	0.5145	29
Ferronicum	30 mg/5mL	7.1	6.9	7	5	0.00010	0.49	27
Megatonico	90 mg/5mL	5.85	5.9	5.875	5	0.00008	0.41125	23

Fuente: Elaboración propia

La tabla N°4. Se muestra los gastos del permanganato en mL, la alícuota de la muestra en mL, el permanganato en moles, hierro (II) en milimoles y finalmente la concentración de hierro (II) en mg/5mL se observa que fue mayor para sulfato ferroso y menor para megatonico

GRÁFICO N°4: CONCENTRACIÓN DE HIERRO (II) OBTENIDA POR TITULACIÓN (DÍA 5)



Fuente: Elaboración propia

El gráfico N° 4. Muestra la diferencia entre la concentración de hierro teórico y hierro práctico obtenido en el día (5) para sulfato ferroso 29mg/5mL, ferronicum 27mg/5mL, megatonico 23mg/5mL, donde sulfato ferroso fue mayor y megátonico fue menor.

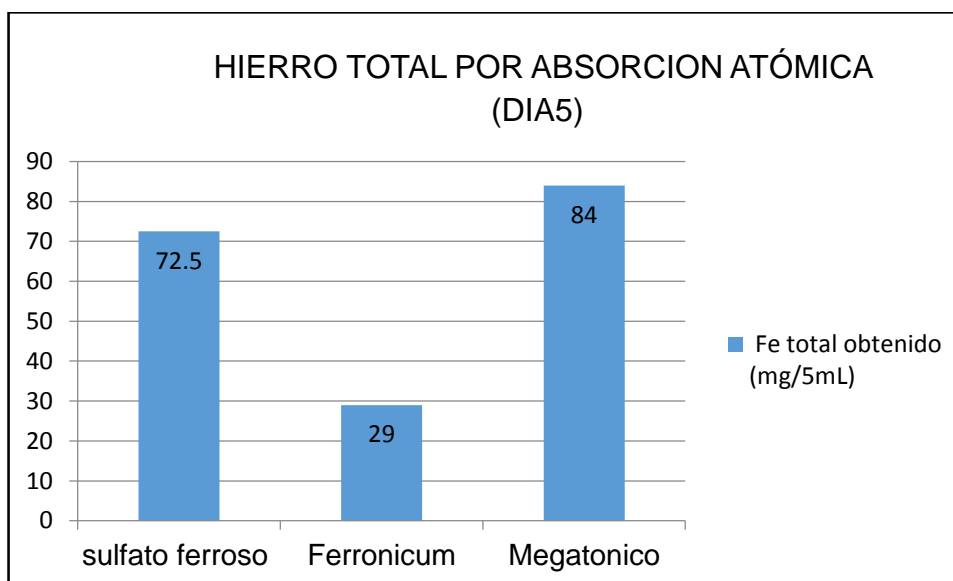
TABLA N° 5: CONCENTRACIÓN DE HIERRO TOTAL POR ABSORCIÓN ATÓMICA (DÍA5)

MUESTRA	Contenido teórico	Alícuota mL	Dilución mL	Absorbancias obtenidas	Fe total obtenido (mg/mL)	Fe total obtenido (mg/5 mL)
Sulfato ferroso	75 mg/5mL	2	100	0,0762	1,45	72,5
Ferronicum	30 mg/5mL	2	100	0,0321	0,58	29
Megatonico	90 mg/5mL	2	100	0,0881	1,68	84

Fuente: Elaboración propia

En la tabla N°5: Se observa la alícuota de la muestra en mL, la dilución final, las absorbancias de las muestras, hierro total obtenido en mg/mL y finalmente la concentración de hierro total en mg/5mL. Los valores no variaron en gran medida respecto al primer día de análisis.

GRÁFICO N°5: CONCENTRACIÓN DE HIERRO TOTAL POR DE ABSORCIÓN ATÓMICA (DÍA5)



Fuente: Elaboración propia

EL GRÁFICON°3: Muestra la concentración de hierro total en el día (5) para sulfato ferroso 72.5mg/5mL, para ferronicum 29mg/5mL, megatonico 84mg/5ml siendo mayor para megatonico y menor para ferronicum.

4.2 Análisis e interpretación de resultados

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente trabajo de tesis, por el método valoración rédox las muestras de jarabe que fueron analizados en el (día 1) para sulfato ferroso el contenido de hierro (II) fue 31mg/5mL, para ferronicum 29mg/5mL y megatonico 24mg/5mL donde sulfato ferroso y megatonico no alcanzaron ni al 50% de la concentración que debe contener tal como muestra en el grafico N°2 de la pág. 45. Mientras que para ferronicum la concentración obtenida

experimental fue de 29mg/5mL siendo el dato teórico 30mg/5mL. Por lo que se puede definir de acuerdo a los resultados obtenidos en los tres tipos de jarabe ferronicum es el que demuestra mayor especificidad y calidad respecto al principio activo que posee, esto puede deberse a que los productos sean de marca o genéricos.

En los análisis realizados en el día (5) por el mismo método los resultados disminuyeron de 31mg/5mL a 29mg/5mL para sulfato ferroso, de 29mg/5mL a 27mg/5mL para ferronicum y de 24mg/5mL a 23 mg/5mL para megatónico respecto al primer día de análisis, esto puede deberse a que el hierro (II) se va oxidando y pasa a hierro (III) ya que el oxígeno puede interferir con la composición química del jarabe.

Los resultados de hierro total obtenidos en el primer y quinto día por el método de Absorción Atómica fueron: 72mg/5mL (sulfato ferroso); 29mg/5mL (ferronicum) y 84mg/5mL (megatonico), estos resultados permanecieron igual al quinto día de análisis excepto para sulfato ferroso donde hubo una variación de 0.5mg que se consideraría como un margen de error propia del método, lo cual indicaría que la cantidad de hierro total prácticamente no ha variado, lo cual es lógico puesto que aun cuando una parte del hierro (II) pase a hierro (III) la suma de ambas formas permanecerá constante.

DISCUSIÓN

1. De acuerdo a la investigación realizada por Sacca Tacas C. "ANÁLISIS DE HIERRO EN JARABE POR ESPECTOFOTOMETRÍA DE ABSORCIÓN ATÓMICA DE FLAMA" Lima-Perú (2010). Donde obtiene que la concentración de hierro total en jarabe de sulfato ferroso determinado por la técnica de curva de calibración es igual a 72mg/5mL. En comparación con este estudio la concentración de hierro total obtenido por el mismo método de Absorción Atómica fue también 72mg/5mL como se muestra en la tabla N° 3 de la pág. 45. Esto indica que el método empleado es confiable ya que los resultados obtenidos son iguales en ambos estudios. Sin embargo estos resultados no coincidieron con los datos teóricos del jarabe que es de 75mg/5mL se asume que han podido haber errores en la preparación o disolución de las soluciones o que la muestra no haya cumplido los estándares de calidad.
2. De acuerdo a la investigación realizada por Rivera Magaña C.J. y Vásquez Alas M.I. "COMPARACIÓN DE LA PRECISIÓN DE MÉTODOS: UV VISIBLE, ABSORCIÓN ATÓMICA Y VALORACIÓN OXIDO REDUCCIÓN PARA LA CUANTIFICACION DE HIERRO EN TABLETAS Y JARABES" San Salvador (2010). concluyen que el método Ultravioleta Visible y Absorción Atómica son métodos confiables para determinar hierro en jarabes y tabletas (sulfato ferroso), mientras que el método de óxido-reducción no es un método confiable debido al coeficiente de variación que presentaban era superior al 2% para validación de métodos volumétricos. Respecto a este estudio no se precisó la metodología aplicada puesto que la medición de las muestras era menor, las muestras eran de diferente concentración y diferente laboratorio. Sin embargo se puede aceptar la conclusión de los autores debido a que el resultado obtenido en la presente

investigación utilizando el método de óxido-reducción para sulfato ferroso jarabe fue de 31mg/5mL como muestra en la tabla N°2 de la pág. 44 debiendo tener una concentración teórica de 75mg/5mL.

3. En la investigación realizada por Ardilla Quintero J.A “VALIDACIÓN INTERNA DE LOS MÉTODOS ANALÍTICOS PARA LA CUANTIFICACIÓN DE HIERRO TOTAL, HIERRO NO HEMO E IMPLEMENTACIÓN DEL MÉTODO PARA LA DETERMINACIÓN DE HIERRO HEMO EN ALIMENTOS” Bucaramanga (2009). Donde utilizaron como muestra una barra de chocolate fortificada con hemoglobina desecada al 5% y 30%, para determinar hierro total en la cual emplearon dos métodos analíticos de Absorción Atómica y Ultravioleta Visible concluyen que ambos métodos son confiables para determinar hierro en alimentos. En comparación con este estudio las muestras fueron jarabes que contienen hierro (II) de concentración conocida no se analizaron parámetros analíticos de límite de detección, límite de cuantificación, linealidad, sensibilidad, precisión entre otros para validar el método; sin embargo se obtuvo resultados prácticos muy semejantes a los teóricos como es en el caso ferronicun de concentración teórica 30mg/5mL y en la práctica se obtuvo con una concentración de 29mg/5mL como muestra en la tabla N°3 y 5 de las pág. 45 y 47. Por lo tanto demuestra que el método de Absorción Atómica es confiable para determinar hierro hemo y hierro total.
4. De acuerdo al estudio realizado por Gómez Hernández A.K. y Morales Lainfiesta O.K. “DETERMINACIÓN DE HIERRO EN UN JARABE MULTIVITAMINICO POR ABSORCIÓN ATÓMICA” Guatemala (2009), demuestran que la concentración de hierro para el jarabe multivitamínico mineravit es igual a 9.7mg/10mL, siendo la concentración prescrita de 9mg/10mL a pesar de la escasa diferencia de resultados los autores señalan que el método de absorción Atómica es confiable debido a que el coeficiente de

correlación fue de 0.9996. en comparación con este estudio el jarabe ferronicum viene a ser un jarabe multivitamínico que compone una concentración comercial de 30mg/5mL donde el resultado práctico fue de 29 mg/5mL siendo menor a lo que prescribe el laboratorio, sin embargo el coeficiente de correlación de los estándares fue de 0.9999 lo cual se ajusta al modelo lineal por lo tanto el método se considera confiable.

CONCLUSIONES

1. Según los resultados obtenidos por el método Valoración rédox se logró determinar la concentración de hierro (II) para el jarabe sulfato ferroso 31mg/5mL, ferronicum 29mg/5mL y megatonico 24mg/5mL la determinación de hierro (II) de los mismos jarabes al quinto día de análisis fueron disminuyendo, se concluye que estos jarabes pierden la concentración de hierro (II) conforme pasan los días unos más rápidamente que los otros por lo tanto no son estables.
2. Se logró determinar la presencia hierro total en el primer y quinto día de análisis los resultados no variaron en gran medida, la pequeña variación se debería al margen de error estadístico propia de la metodología.
3. Al comparar los tres jarabes ferronicun es el jarabe que se aproxima a la concentración de hierro (II) rotulado por el laboratorio farmacéutico.
4. Se observa que en algunos jarabes hay una diferencia muy marcada en la cantidad de hierro (II) teórico (Etiqueta) respecto al hierro (II) encontrado experimentalmente (Valoración con permanganato) esto indicaría una inestabilidad del hierro (II) para algunas marcas más que otras.

RECOMENDACIONES

1. Se deben efectuar controles de estabilidad a los jarabes de sulfato ferroso, para garantizar medicamentos seguros y de calidad para la población.
2. Orientar al consumidor sobre las Buenas Prácticas de Almacenamiento de los jarabes sulfato ferroso.
3. Respetar el orden de la técnica, el tiempo de reposo y la adición de reactivos en cada método para cuantificar hierro en jarabes.
4. Hacer ensayos con el método valoración oxido-reducción para otros metales, usando como agente oxidante permanganato de potasio para determinar si es preciso.
5. Utilizar agua ultra pura para realizar análisis por el método de Absorción Atómica para determinar hierro en jarabes.
6. Se deben buscar otros métodos de análisis para cuantificar hierro II y hierro total en jarabes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Remington FARMACIA. 20^a. edición. Panamericana: 434, 1494-1495, 1144-1145. 2000.
2. Instituto Nacional de Salud. Anemia en población infantil del Perú: aspectos claves para su afronte. [sitio en internet]. Disponible en: http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/4/jer/evidencias/ANEMIA%20FIN AL_v.03mayo2015.pdf. Consultado: 16 de octubre del 2016.
3. Reglamento Técnico Unión Aduanera de Centro América. 2006. Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano. Editado por consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. CONACYT: 1-12.
4. Situación de deficiencia de hierro y anemia ministerio de salud UNICEF organización panamericana de la salud. [sitio en internet]. Disponible en: <http://www.unicef.org/panama/spanish/Hierro.pdf>. Consultado: 16 de octubre del 2016.
5. Sacca Tacas C. "ANÁLISIS DE HIERRO EN JARABE POR ESPECTROFOTOMETRÍA DE ABSORCIÓN ATÓMICA DE FLAMA" UNMSM Facultad de Química e Ingeniería Química; Lima (2010).
6. Rivera Magaña C. J. ; Vásquez Alas M. I. "COMPARACIÓN DE LA PRECISIÓN DE LOS MÉTODOS: ULTRAVIOLETA VISIBLE, ABSORCIÓN ATÓMICA Y VALORACIÓN OXIDO-REDUCCIÓN PARA LA CUANTIFICACIÓN DEL HIERRO EN TABLETAS Y JARABE". [tesis doctoral]. San Salvador, El Salvador, Centro América: universidad de El Salvador Facultad de Química Y Farmacia; 2010.

7. En el estudio realizado por Ardilla Quintero J.A. “VALIDACIÓN INTERNA DE LOS MÉTODOS ANALÍTICOS PARA LA CUANTIFICACIÓN DE HIERRO TOTAL, HIERRO NO HEMO E IMPLEMENTACIÓN DEL MÉTODO PARA LA DETERMINACIÓN DE HIERRO HEMO EN ALIMENTOS”[tesis doctoral]. Bucaramanga. Universidad Industrial de Santander Facultad de Ciencias Químicas; 2009.
8. Gómez Hernández A.K. y Morales Lainfiesta O.K. “DETERMINACIÓN DE HIERRO EN UN JARABE MULTIVITAMINICO POR ABSORCIÓN ATÓMICA” Guatemala (2009). [sitio en internet]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=tS91u7PrgUY>. Consultado el 10 de setiembre del 2016.
9. Lemus González, Paola María. 2006. ANÁLISIS COMPARATIVO DE ESTABILIDAD ACELERADO Y ESTABILIDAD A LARGO PLAZO DE JARABE DE AMBROXOL EN DOS DIFERENTES CONCENTRACIONES, ADULTOS Y NIÑOS. Guatemala. 43p. Tesis Licenciada en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica. Guatemala; 2006.
10. Alemán Molina M; Rodríguez Villavicencio O. A. “ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS MÉTODOS POTENCIOMÉTRICOS PARA LA DETERMINACIÓN DE HIERRO EN TABLETAS Y EVALUACIÓN DE SUS INCERTIDUMBRES” Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2008.
11. Mover C, Hernán P, Diego R, Jorge V. Farmacología del hierro. Aprobada y recomendada por la Anemia Working Group Latín América (AWGLA) y la Asociación Latinoamericana de Frmacologia.11-15.

12. Sulfato Ferroso [sitio en internet]. Disponible en:
http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/153.H
TM
13. Vila Jato, José Luis. Tecnología Farmacéutica II. FORMAS FARMACÉUTICAS. Pág. 26-27.
14. Portal de información de medicamentos esenciales y productos de salud [sitio en internet]. Disponible en:
<http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/14.html#Js5422s.14.1>
Consultado el 15 de octubre del 2016.
15. Instituto Nacional de Ecología. Principios de estabilidad de los medicamentos. [sitio en internet]. Disponible en:
<http://www2.inecc.gob.mx/publicaciones/libros/127/principios.html>.
Consultado el 16 de octubre del 2016.
16. Torres, A. 1999. Estabilidad de medicamentos. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria (Madrid) (1): 2-89.
17. Universidad Nacional Abierta a Distancia. Transporte y almacenamiento de oxígeno [sitio en internet]. Disponible en:
http://datateca.unad.edu.co/contenidos/401540/exe/leccin_32transporte_y_almacenamiento_de_oxgeno.html.
Consultado el 17 de octubre del 2016.
18. Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos. Ministerio de Salud. DIGEMID. 1999. Pág. 23-24
19. Vila Jato, José Luis. Tecnología Farmacéutica II. Control de calidad. Editorial síntesis. Madrid 2001. pág.517.
20. Valles Onol, del Castillo Benito. Técnicas instrumentales en farmacia y ciencias de la salud. Primera edición. Fondo editorial. Perú 2009 p 528.

21. Cabrera M, Ortega C, Romero H. Determinación de hierro en fármacos mediante espectrofotometría de Absorción Atómica. 2010.
22. Cárdenas Gonzales Y. A. Determinación de hierro por Absorción Atómica en harina fortificada. Bucaramanga. 2005.
23. Farmacopea USP 37. Monografías Oficiales. 3458-3470.
24. Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas centro de atención Farmacéutica (CAF DIGEMID). sulfato ferroso jarabe [disponible] en:
http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Sulfato_Ferrosopdf.
Consultado el 17 de octubre del 2016.

ANEXOS

MATRIZ DE CONSISTENCIA

TITULO DE TESIS : HIERRO II Y HIERRO TOTAL EN FÓRMULAS DE JARABES

PRESENTADO POR : Condor Quispe, Ruth Fabiola

OBJETIVO GENERAL	HIPÓTESIS GENERAL	TIPO Y NIVEL DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	VARIABLES	POBLACIÓN Y MUESTRA
<p>Evaluar la estabilidad de jarabes sulfato ferroso tomando como indicadores la determinación de hierro II y hierro total. Objetivos Específicos</p> <p>O.E.1 Cuantificar la concentración de hierro (II) en jarabe sulfato ferroso.</p> <p>O.E.2 Determinar la presencia de hierro total en jarabe sulfato ferroso.</p> <p>O.E.4 Comparar los tipos de jarabe que contengan hierro (II) como principio activo</p>	<p>La determinación de hierro II y hierro total en jarabes sulfato ferroso permite evaluar la estabilidad.</p> <p>Hipótesis Específicas</p> <p>H.E.1: La concentración de hierro II en jarabes anti anémicos, es aceptable.</p> <p>H.E.2: La presencia de hierro total en jarabes anti anémicos, es aceptable.</p> <p>H.E.3: La comparación de los tipos de jarabe sulfato ferroso en relación a la concentración de hierro serán equivalentes.</p>	<p>Tipo de Investigación:</p> <p>Aplicada De campo</p> <p>Nivel de Investigación:</p> <p>Cuantitativa Correlacional</p>	<p>Método de Investigación:</p> <p>Científico Inductivo</p> <p>Diseño de Investigación:</p> <p>No experimental Descriptivo</p>	<p>Variable Independiente (X)</p> <p>X: Presencia de Hierro II en la muestra de jarabe.</p> <p>Indicadores:</p> <p>X1: Concentración de hierro II en la muestra en unidades de mg/5mL</p> <p>X2: Concentración de hierro total en la muestra en unidades de mg/5mL</p> <p>Variable Dependiente (Y)</p> <p>Y: Estabilidad jarabes anti anémicos.</p> <p>Indicadores:</p> <p>Cumple No cumple</p>	<p>Población:</p> <p>Jarabes que contienen sulfato ferroso como principio activo</p> <p>Muestra:</p> <p>Tres tipos de jarabe sulfato ferroso de diferente concentración (30mg/5mL, 75mg/5mL, 90 mg/5mL) y laboratorio farmacéutico adquiridos en farmacias y boticas del distrito de Lince.</p>

Jarabes de sulfato ferroso empleados para la determinación de hierro (II) y hierro total.



Equipo de Absorción Atómica



Titulación con permanganato de potasio

