

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

**Estabilidad acelerada de tabletas  
prenatales recubiertas empacadas en  
blister de aluminio-PVDC**

Informe de Tesis

Presentado por

*Ana Maritza Chavarría Vásquez*

Para optar al Título de  
Químico Farmacéutico

Guatemala, agosto del 2002.

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central

DL  
06  
T(6791

## JUNTA DIRECTIVA

### FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

DECANO	M.Sc. GERARDO LEONEL ARROYO CATALÁN
SECRETARIA	LICDA. JANNETTE MAGALY SANDOVAL DE CARDONA
VOCAL I	LICDA. GLORIA ELIZABETH NAVAS ESCOBEDO
VOCAL II	LIC. JUAN FRANCISCO PÉREZ SABINO
VOCAL III	DR. FEDERICO ADOLFO RICHTER MARTÍNEZ
VOCAL IV	BR. JORGE JOSÉ GARCÍA POLO
VOCAL V	BR. LIZA LEONOR CARRANZA JUI

## INDICE DE CONTENIDO

	PAGINA
RESUMEN .....	1
INTRODUCCIÓN .....	2
ANTECEDENES .....	4
JUSTIFICACIÓN .....	7
OBJETIVOS .....	8
HIPÓTESIS .....	9
MATERIALES Y MÉTODOS .....	10
RESULTADOS .....	14
DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	18
CONCLUSIONES .....	20
RECOMENDACIONES .....	21
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS .....	22
ANEXOS .....	25

## RESUMEN

Mediante el presente trabajo de investigación se evaluó la estabilidad de las tabletas prenatales empacadas en blister de aluminio-PVDC, determinando la estabilidad de nicotinamida, tiamina mononitrato, riboflavina base y piridoxina clorhidrato, presentes en esta formulación. Con este fin se sometieron tres lotes de tabletas a condiciones controladas de temperatura y humedad (25 °C, 30 °C y 40 °C a 75 % de humedad relativa) con la finalidad de acelerar el proceso de degradación de los principios activos; en estas condiciones se mantuvieron las muestras por un período de 3 meses.

Los datos obtenidos, fueron sometidos a tratamiento matemático para determinar la velocidad de degradación de cada componente, así como su vida útil, por medio del uso de la ecuación de Arrhenius.

Los resultados evidencian tiempos de vida útil tentativos de dos años como mínimo, por lo que se recomienda ese tiempo como fecha de expiración tentativa mientras se concluye el estudio con las pruebas de anaquel a 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 y 48 meses, o hasta que la degradación indique un 90% del contenido de los activos.

condiciones en que se deben empaquetar y almacenar. Las condiciones de almacenamiento deben consignarse en el empaque para garantizar que la fecha de vencimiento es real.

Las fórmulas de multivitaminas son especialmente susceptibles a degradación, especialmente cuando se encuentran asociadas en una formulación donde las posibilidades de degradación se multiplican por la interacción de las mismas. Este aspecto es fundamental y de interés cuando los productos se formulan a base de vitaminas y otras sustancias que pueden en determinadas condiciones provocar inestabilidad de dicha fórmula, lo cual puede repercutir negativamente en la población que usa dichos productos sobre todo en este caso por tratarse de mujeres en estado de gestación.

## ANTECEDENTES

En Guatemala se dispone de información referente a estudios de estabilidad acelerada efectuados a diferentes productos farmacéuticos como el ácido acetilsalicílico polvo en sobre, doxiciclina polvo para suspensión, sulfato ferroso jarabe, acetaminofén jarabe, penicilina G sódica y penicilina benzatínica, y glucosa en sales de rehidratación oral. Sin embargo no se han realizado hasta la fecha estudios de multivitaminas, a pesar de su bien conocida susceptibilidad a la degradación. (3)

Moreira D. 1997. "Estudio de la estabilidad acelerada de ácido acetyl salicílico de polvos en sobres que se comercializan en Guatemala" en este estudio se obtuvo como resultado que únicamente el 50% de las muestras analizadas cumplieron con la prueba de hermeticidad. Con los resultados obtenidos se determinó que la cinética de la reacción corresponde a orden uno y que el 50% de las muestras tienen un tiempo de vida útil superior a los dos años, por lo que solo el 50% de las muestras analizadas cumplen con la fecha de expiración indicada.

Tello B. 1996. "Estabilidad acelerada de doxiciclina suspensión para reconstituir por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)" Un total de 70 muestras fueron mantenidas a temperatura de 37 °C y 45 °C durante un periodo de 3 meses. Se determinó la cuantificación del activo en el cromatógrafo líquido de alta resolución. Se determinó que la cinética de la reacción sigue el orden uno. Luego de calculado el tiempo de vencimiento del producto se determinó que éste tiene un periodo de vida útil de 4 años con 3 meses.

Calderón M. 1994. "Evaluación de la estabilidad fisicoquímica del sulfato ferroso en jarabes que manufactura la industria farmacéutica nacional" Se trabajó con envejecimiento acelerado y natural. La cinética de la reacción corresponde a orden cero, las muestras tienen un tiempo de vida útil de tres años a una temperatura de envejecimiento de 25 °C, dato que coincide con los resultados obtenidos en el estudio por envejecimiento natural. Las muestras analizadas cumplen con la fecha de expiración indicada en la etiqueta.

Sapón A. 1992. "Estudio de estabilidad acelerada en 4 formulaciones de elixir de acetaminofén". Se trabajó con las muestras a cuatro temperaturas: 37 °C, 45°C, 60 °C y 80°C; así como a temperatura ambiente. La conclusión del estudio fue que la variación de excipientes utilizados en la formulación no interfiere significativamente en la estabilidad del elixir de acetaminofen. La hipótesis de que el acetaminofén en estudio cumple con un mínimo de 3 años de vida útil.

Chinchilla M. 1991. " Estudio comparativo de la estabilidad de la penicilina G sódica y penicilina G benzatínica, liofilizados estériles envasados en recipientes de polietileno 3200Hx y en frasco de vidrio tipo II". Se realizó análisis de potencia antibiótica para determinar la potencia de los antibióticos en estudio y se llegó a la conclusión que los recipientes de polipropileno 3200 HX, tienen mayor capacidad de mantener la estabilidad de la potencia antibiótica de las penicilinas sometidas al estudio, respecto a los recipientes de vidrio tipo II.

Dávila M. 1991. "Determinación de la estabilidad química de la glucosa por medio de pruebas de estabilidad acelerada, en sales de rehidratación oral (SRO-Citrato) empacadas en sobres de polietileno y fabricados por el laboratorio de producción de medicamentos, LAPROMED, de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia". En este estudio se determinó que el empaque que se utilizó no es el adecuado ya que permite que las sales absorban humedad.



## JUSTIFICACIÓN

En Guatemala una de las necesidades más comunes que enfrenta la población femenina, es la administración de vitaminas, necesaria especialmente durante el período de gestación. Por lo cual, es prioritario asegurar que estos productos cumplan con la especificación en cuanto a la estabilidad de los mismos, ya que se ha demostrado que son susceptibles a degradación en presencia de luz y humedad entre otros factores, debido a su contenido de vitaminas, así como de hierro el cual es muy inestable. Se hace necesario por lo tanto, realizar un estudio para predecir el tiempo de vida útil que tendrá este tipo de medicamento el cual debe indicarse en el empaque, así como la forma de almacenamiento que garantice su estabilidad.

## OBJETIVOS

### GENERAL:

- Determinar el tiempo de vida útil de tabletas prenatales, que se empacan en blister de aluminio-PVDC por medio de un estudio de estabilidad acelerada.

### ESPECIFICOS:

- Determinar la concentración de Nicotinamida, Tiamina Mononitrato, Riboflavina base y Piridoxina HCl, en 3 lotes de multivitaminas prenatales, a diferentes temperaturas y humedad controlada.
- Determinar el porcentaje de humedad de las prenatales empacadas en blister aluminio-PVDC.
- Determinar la fecha de vencimiento de tabletas prenatales que se empacan en blister aluminio-PVDC; en relación a las vitaminas analizadas.

## HIPÓTESIS

Las tabletas formuladas a base de multivitaminas prenatales, empacadas en blister de aluminio-PVDC, tienen un tiempo de vida útil igual o mayor de dos años.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### **UNIVERSO DE TRABAJO:**

Tres lotes de tabletas prenatales recubiertas, empacadas en blister aluminio-PVDC, elaborados según fórmula y procedimientos de producción de Laboratorios Lamfer.

### **MUESTRA:**

Tabletas prenatales empacadas en blister de aluminio-PVDC almacenadas a temperatura ambiente ( $25 \pm 1^\circ\text{C}$ );  $30^\circ\text{C}$ . Y  $40^\circ\text{C}$  a 75% de humedad relativa.

### **MATERIALES:**

Recursos Humanos:

Autor: Br. Ana Maritza Chavarría Vásquez

Asesores: Licda. Rocio Sylvana Arreaga de Peña

Lic. Elfego Rolando López.

Recursos Materiales:

- Cristalería de laboratorio
- Reactivos y solventes
- Balanza analítica Mettler Toledo AG204
- Horno
- Incubadoras

- Determinador de humedad Karl- Fisher
- Equipo de Cromatografía Líquida Perkin Elmer con detector UV
- Columna Supelcosil LC-8 actividad reducida
- Estándar de Piridoxina HCL
- Estándar de Nicotinamida

**PROCEDIMIENTO:**

**ENSAYOS ORGANOLÉPTICOS.**

Apariencia visual: color

olor

aspecto

**HUMEDAD O METODO KARL-FISHER.**

Pesar de 200 a 300 mg de muestra y efectuar el análisis de humedad mediante el ensayo de Karl-Fisher.

**ENSAYO PARA VITAMINAS**

Preparación de Estándares:

Pesar sobre papel parafinado 100 Mg de Piridoxina clorhidrato, transferir hacia un balón aforado de 100 mL, disolver y llevar a volumen con diluyente (solución A), pesar 100 Mg de Nicotinamida, transferir hacia un balón aforado de 100 mL, disolver y llevar a volumen con diluyente (solución B) Llevar los estándares a una concentración de 100 mcg/mL ó lo más cercano posible a esa concentración y hacer la mezcla según el contenido de vitaminas presente en la tableta, utilizando como solvente el diluyente.

#### Preparación de la Muestra:

Pulverizar hasta polvo fino 20 tabletas de multivitaminas, pesar la cantidad necesaria de tabletas para obtener una concentración de 100 mcg/mL ó lo más cercano posible a esa concentración, transferir hacia un balón aforado de 100 mL, disolver y aforar con diluyente.

#### Condiciones Cromatográficas:

Columna: Supelcosil LC-8 80 mm x 3mm (actividad reducida)

Longitud de onda: 280 nm

Flujo de fase móvil: 1 mililitro por minuto

Temperatura: 35.0 °C

#### Procedimiento:

Acondicionar la columna para lo cual debe dejarse correr la fase móvil por 30 minutos o más. Inyectar en el cromatógrafo el estándar y la desviación entre inyecciones no debe ser mayor del 2%.

Proceder a inyectar el estándar y la muestra por duplicado, al obtener los cromatogramas, calcular el promedio de las respuestas de cada pico.

#### ***DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:***

Se fabricaron 3 lotes piloto de multivitaminas prenatales, de los cuales se seleccionó una muestra de cada lote, el muestreo se efectuó en forma aleatoria con el fin de procurar dar la misma probabilidad de ser seleccionadas.

### ***TRATAMIENTO DE LA MUESTRA:***

Las muestras de tabletas empacadas en el blister aluminio-PVDC fueron almacenadas en hornos a temperatura y humedad controladas: 40 °C a 75 % de humedad relativa y 30 °C, así como a temperatura ambiente.

Se analizaron las muestras al tiempo cero, a los 30, 60 y 90 días.

### ***TRATAMIENTO MATEMÁTICO:***

Se tabularon los resultados con los cuales se estableció la cinética de la reacción para determinar su orden y luego con la ecuación de Arrhenius se calculó la fecha de expiración.

## RESULTADOS

Tabla No. 1:

TIAMINA MONONITRATO (promedio de los 3 lotes estudiados):

Tiempo (días)	% Concentración a Temp. Ambiente	% Concentración 30° C	% Concentración 40° C -75% HR
0	118.67	118.67	118.67
30	117.84	117.55	114.67
60	117.20	116.67	110.30
90	116.10	115.68	107.30
Orden de la reacción	CERO		
Cte. de Velocidad (K)	-	0.0332	0.1263
Energía de activación (Ea)	25175.2393		
K 25°	0.01647		
T 90 (meses)	24.01 = 2 años		

Tabla No. 2:

NICOTINAMIDA (promedio de los 3 lotes estudiados):

Tiempo (días)	% Concentración a Temp. Ambiente	% Concentración 30° C	% Concentración 40° C - 75%HR
0	107.95	107.95	107.95
30	107.60	107.15	106.90
60	107.15	106.70	106.61
90	107.00	106.35	105.85
Orden de la reacción	DOS		
Cte. de Velocidad (K)	-	$1.5485 \times 10^{-6}$	$2.042 \times 10^{-6}$
Energía de activación (Ea)	5214.2024		
K 25°	$1.33912 \times 10^{-6}$		
T 90 (meses)	25.62 = 2 años 1 mes		



Tabla No. 3:  
PIRIDOXINA HCl (promedio de los 3 lotes estudiados):

Tiempo (días)	% Concentración a Temp. Ambiente	% Concentración 30° C	% Concentración 40° C - 75%HR
0	109.20	109.20	109.20
30	108.90	108.88	106.90
60	108.60	108.66	106.35
90	108.50	107.50	106.30
Orden de la reacción	DOS		
Cte. de Velocidad (K)	-	$1.6090 \times 10^{-6}$	$2.7758 \times 10^{-6}$
Energía de activación (Ea)	10277.91425		
K 25°	$1.2084 \times 10^{-6}$		
T 90 (meses)	28.06 = 2 años 4 meses		

Tabla No. 4:  
RIBOFLAVINA BASE (promedio de los 3 lotes estudiados):

Tiempo (días)	% Concentración a Temp. Ambiente	% Concentración 30° C	% Concentración 40° C - 75%HR
0	108.80	108.80	108.80
30	107.86	106.40	105.60
60	107.60	106.20	103.60
90	107.20	106.00	98.20
Orden de la reacción	DOS		
Cte. de Velocidad (K)	-	$2.6976 \times 10^{-6}$	$1.1024 \times 10^{-6}$
Energía de activación (Ea)	26531.5825		
K 25°	$1.288 \times 10^{-6}$		
T 90 (meses)	26.43 = 2 años 2 meses		

Tabla No. 5:

PARÁMETROS FÍSICOS: ORGANOLÉPTICO, PESO, HUMEDAD (Karl-Fisher) y  
DESINTEGRACIÓN

**ESPECIFICACIONES**

Organoléptico	Peso (mg)	% Humedad (KF)	Desintegración
Tableta oblonga rosada, lisa sin ranura	995	No mayor de 4 % HR	No mayor de 45 minutos

**RESULTADOS**

Tiempo (días):	Organoléptico:	Pesos ( mg)	% Humedad (KF):	Desintegración:
0	Tabletas color rosado intenso uniforme, superficie no lisa sin grietas. Núcleo color café sin presencia de humedad.	805.02	2.266	10' 35" 22
30	Tabletas color rosado intenso uniforme a 25°C, y rosado claro no uniforme y superficie no lisa sin grietas a 30 y 40°C. Núcleo color café en el que no se observa presencia de humedad.	25° C: 805.52 30° C: 805.78 40° C: 804.95	25° C: 2.278 30° C: 2.346 40° C: 2.220	10' 33" 19 10' 29" 15 10' 40" 22

Tiempo (días):	Organoléptico:	Pesos ( mg)	% Humedad (KF):	Desintegración:
60	Tabletas color rosado poco intenso no uniforme a 25°C, y rosado claro no uniforme y superficie no lisa sin grietas a 30 y 40 °C. Núcleo color café en el que no se observa presencia de humedad.	25° C: 806.46 30° C: 806.98 40° C: 804.25	25° C: 2.511 30° C: 2.405 40° C: 2.196	10' 30" 02 10' 24" 41 10' 46" 42
90	Tabletas color rosado claro no uniforme a 25°C.; rosado muy claro no uniforme a 30°C y algunas tabletas totalmente decoloradas a 40°C. En ambos casos presentan superficie no lisa sin grietas. Núcleo a 25°C y 30°C es color café y a 40°C el color café es más oscuro. No se observa presencia de humedad.	25° C: 806.51 30° C: 807.01 40° C: 804.02	25° C: 2.644 30° C: 2.425 40° C: 2.042	10' 26" 12 10' 18" 10 10' 54" 36

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se evidencia la misma tendencia de degradación en tres de los 4 componentes de la fórmula estudiados (nicotinamida, piridoxina y riboflavina), ya que para estos, los órdenes de reacción fueron de tipo 2. Este comportamiento sugiere que la degradación de los componentes se ve principalmente influenciada por interacciones entre ellos y posiblemente los demás ingredientes de la fórmula. La tiamina presenta orden de reacción cero, lo que indica que además de interacciones de ésta con los componentes de la fórmula, hay algún factor externo que puede estar contribuyendo a la degradación de esta vitamina.

Todas las medidas de humedad se encontraron en el rango aceptable, aunque hubo variación a las temperaturas siguientes: a 30° C donde se notó un pequeño aumento, mientras que a 40° C fue en disminución, con respecto al resultado en tiempo 0.

Esto prueba que el empaque no es completamente hermético, sino que permite el paso de agua en forma de vapor según las condiciones de almacenamiento, lo que justifica el aumento de peso en las tabletas al aumentar su contenido de humedad. Esto puede deberse a que el material de empaque usado en esta oportunidad (PVDC) fue de calibre 40 ya que pudo haberse utilizado un calibre mayor que asegurara un sellado mas hermético.

Los tiempos de desintegración se mantuvieron relativamente constantes en un rango de +/- 1 minuto a lo largo del estudio. El envejecimiento bajo condiciones de anaquel

podría manifestar más claramente alguna variación en aumento o disminución. Mientras tanto, todos los valores se encontraron en el rango aceptado según especificaciones.

La apariencia de las tabletas recubiertas se mantuvo constante durante todo el estudio, en cuanto a la superficie externa y el color de los núcleos. Sin embargo, como muestran los resultados Tabla No. 5 ), la intensidad del color disminuyó, incluso en las muestras a temperatura ambiente. Esto indica que el tipo de colorante no es apropiado para la fórmula.

## CONCLUSIONES

1. Los resultados de las pruebas organolépticas evidencian que el colorante utilizado no es apropiado para el recubrimiento de los núcleos de ese producto, ya que aun a temperatura ambiente se nota decoloración a lo largo de 3 meses.
2. La humedad interna del producto y el tiempo de desintegración se mantiene dentro de las especificaciones durante todo el tiempo del estudio. Sin embargo los resultados muestran que el tipo de envase primario no es completamente hermético.
3. De los cuatro componentes estudiados, puede observarse que el más inestable es la tiamina mononitrato.
4. El tiempo de vida útil recomendado para el producto Prenatales Tabletas Recubiertas es de 2 años (24 meses) a partir de la fecha de su producción.

## RECOMENDACIONES

1. Debe estudiarse la necesidad de cambiar la especificación del material de empaque primario a utilizar. Se sugiere el uso de PVDC de calibre mayor a 40 para garantizar una mejor protección contra humedad ambiental alta.
2. Sustituir el colorante utilizado en el recubrimiento de los núcleos, para evitar la disminución de su intensidad.
3. Dosificar convenientemente los principios activos estudiados, en base a las velocidades de reacción observadas durante este estudio, para buscar un tiempo mayor de vida útil.
4. Los estudios en anaquel deben continuarse en todas sus etapas: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 meses y luego a cada año para comprobar el tiempo sugerido en este estudio o ampliarlo de forma más segura.
5. Evaluar la estabilidad en anaquel de otros lotes de producción y validar el procedimiento de manufactura para ese tamaño de lote.

## REFERENCIAS

1. Hellman, J. FARMACOTECNIA TEORICA Y PRACTICA. Tomo VIII. Editorial Continental S.A. de C.V. México 1982. 2624 p. (p. 2353-2414).
2. Goodman, Gilman A. LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA. Octava edición. Editorial Médica Panamericana. México 1993. 1751 p.
3. Tesario de Químicos Farmacéuticos. Biblioteca de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala.
4. Diario Oficial. ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS. Norma oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993. Secretaría de salud. México 1996 (p.59-66).
5. Arias Tomas D. GLOSARIO DE MEDICAMENTOS: DESARROLLO EVALUACIÓN Y USO. Primera edición. Washington, D.C.: OPS 1999. 333p (p.102-103)
6. Moreira Pereira, Douglas Rafael. "Estudio de la estabilidad acelerada de ácido acetil salicílico de polvos en sobres que se comercializan en Guatemala" Guatemala: Universidad de San Carlos. (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 1997.



7. Tello López, Brenda Jeannette. "Estabilidad acelerada de doxiciclina suspensión para reconstituir por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)" Guatemala: Universidad de San Carlos. (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 1996.
8. Calderón Marquez, Nora Carolina: "Evaluación de la estabilidad fisicoquímica del sulfato ferroso en jarabes que manufactura la industria farmacéutica nacional" Guatemala: Universidad de San Carlos. (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 1994.
9. Sapón Choz, Ana Patricia: "Estudio de estabilidad acelerada en 4 formulaciones de elixir de acetaminofén" Guatemala: Universidad de San Carlos. (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 1992.
10. Chinchilla y Chinchilla, Mirza Eleonora: " Estudio comparativo de la estabilidad de la penicilina G sódica y penicilina G benzatínica, liofilizados estériles envasados en recipientes de polietileno 3200Hx y en frasco de vidrio tipo II" Guatemala: Universidad de San Carlos. (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 1991.
11. Dávila Hernández, Miriam Del Rosario. "Determinación de la estabilidad química de la glucosa por medio de pruebas de estabilidad acelerada, en sales de rehidratación oral (SRO-Citrato) empacadas en sobres de polietileno y fabricados por el laboratorio de producción de medicamentos, LAPROMED, de la Facultad de

Ciencias Químicas y Farmacia" Guatemala: Universidad de San Carlos. (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 1991.

# ANEXOS

## Laboratorios LAMFER

### PRENATALES TABLETAS RECUBIERTAS

#### FÓRMULA POR CADA TABLETA RECUBIERTA:

Vitamina A	2,000 UI
Vitamina D3	400 UI
Tiamina mononitrato	1.5 mg
Riboflavina base	2.5 mg
Vitamina C	50 mg
Nicotinamida	20 mg
Piridoxina HCl	10 mg
Cianocobalamina	2.2 mcg
Ácido Fólico	0.4 mg
Fluor ( como fluoruro de sodio 2.2 mg)	1 mg
Hierro (como fumarato ferroso 91.3 mg)	30 mg
Calcio (como carbonato de calcio 112.5 mg)	45 mg
Excipientes csp.	Una tableta

PESO TOTAL DEBE SER 995 mg/TABLETA RECUBIERTA

## ESPECIFICACIONES

Organolépticos	Tableta oblonga, rosada, superficie no rugosa
Largo	19 mm $\pm$ 5%
Dureza	No menor de 4 Kg/F
Grosor	6.4 mm $\pm$ 5%
Variación de peso	995 mg $\pm$ 5%
Friabilidad	No mayor de 1%
Desintegración	No mayor de 45 minutos.
Identificación	Responde a las pruebas de identificación de sus principios activos
Ensayo de Vitamina A	2,000 UI/ tableta (90-165 %)
Ensayo de Vitamina D3	400 UI/ tableta (90-165%)
Ensayo de Tiamina	1.5 mg/ tableta (90-150%)
Ensayo de Riboflavina	2.5 mg / tableta (90-150%)
Ensayo de Vitamina C	50 mg / tableta (90-150%)
Ensayo de Nicotinamida	20 mg / tableta (90-150%)
Ensayo de Piridoxina Clorhidrato	10 mg / tableta (90-150%)
Ensayo de Cianocobalamina	2.2 mg / tableta (90-150%)
Ensayo de Acido Fólico	0.4 mg / tableta (90-150%)
Ensayo de Flúor	1 mg / tableta (90-150%)
Ensayo de Hierro	30 mg / tableta (90-150%)
Ensayo de Calcio	45 mg / tableta (90-150%)
Humedad Karl-Fisher	No mayor de 4 % HR

# FÓRMULAS PARA CÁLCULOS

## MÉTODO DE ARRHENIUS

### CONSTANTE DE VELOCIDAD DE REACCIÓN:

ORDEN CERO: 
$$K = \frac{C_0 - C_f}{t}$$

ORDEN UNO: 
$$K = \frac{\text{Log } C_0 - \text{Log } C_f}{t}$$

ORDEN DOS: 
$$K = \frac{1/C_0 - 1/C_f}{t}$$

En donde  $C_0$  = Concentración inicial  
 $C_f$  = Concentración final  
 $t$  = Tiempo

### ENERGÍA DE ACTIVACIÓN:

$$E = \frac{(\text{Log } K_2 - \text{Log } K_1) R \times 2.303 \times T_2 T_1}{T_2 - T_1}$$

En donde  $K_1$  = Velocidad o Constante de Degradación a la temperatura menor  
 $K_2$  = Velocidad o Constante de Degradación a la temperatura mayor  
 $R$  = Constante general de los gases (1.987 cal/mol/grado)  
 $T$  = Temperatura absoluta.

$K_{25}$  :

$$\text{Log } K_2 - \text{Log } K_{25} = \frac{E (T_2 - T_1)}{2.303 R T_2 T_1}$$

$T_{90}$  :

ORDEN CERO:  $0.10 C_0 / K_{25}$

ORDEN UNO:  $0.1053 / K_{25}$

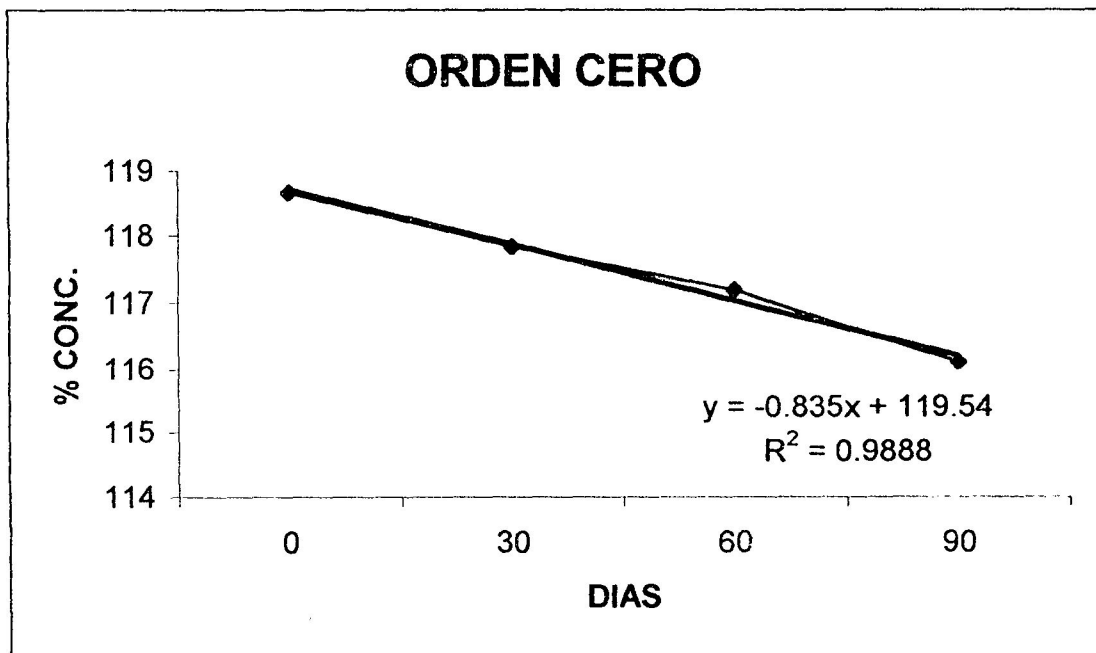
ORDEN DOS:  $0.1111111 / K_{25} C_0$

# GRÁFICA DE ORDEN DE REACCIÓN

## TIAMINA

Datos a temperatura ambiente (25 C)

días:	% Conc.	log % Conc.	1/%Conc.
0	118.67	2.074340942	0.00842673
30	117.84	2.071292734	0.008486083
60	117.2	2.068927612	0.008532423
90	116.1	2.06483222	0.008613264

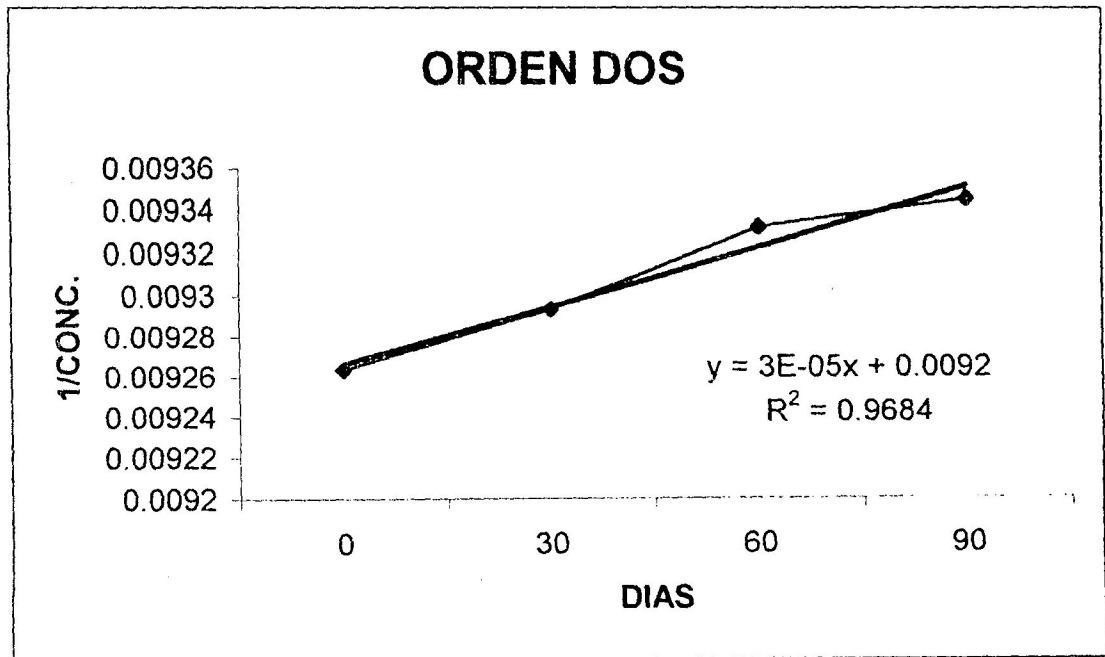


# GRÁFICA DE ORDEN DE REACCIÓN

## NICOTINAMIDA

Datos a temperatura ambiente (25 C)

días:	% Conc.	log % Conc.	1/%Conc.
0	107.95	2.033222647	0.009263548
30	107.6	2.031812271	0.00929368
60	107.15	2.029992175	0.009332711
90	107	2.029383778	0.009345794



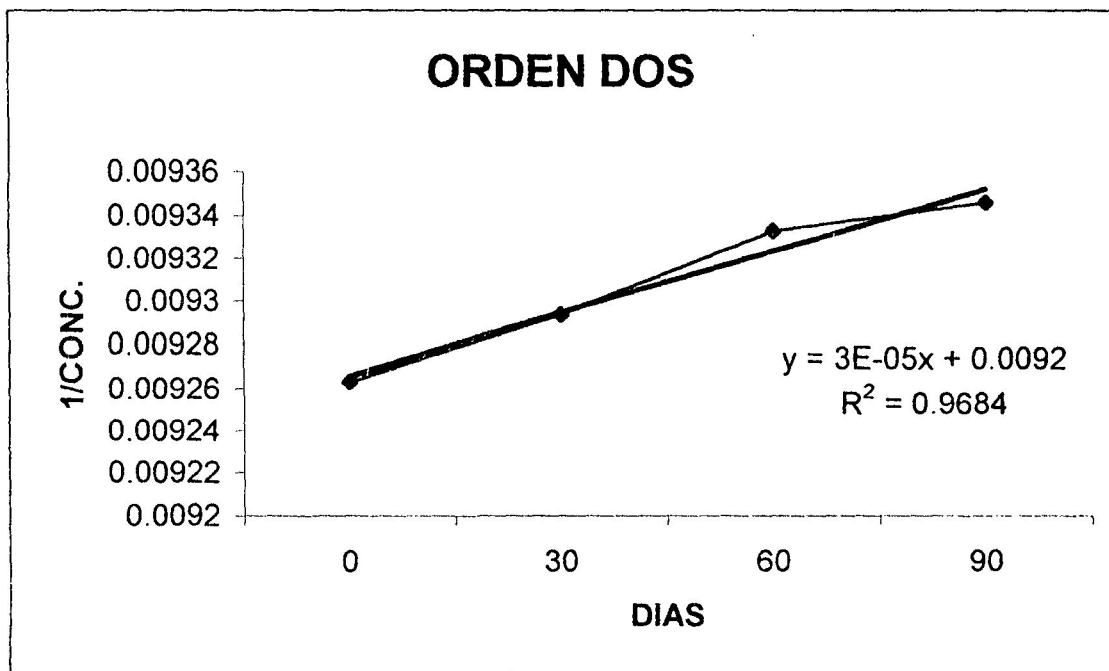


# GRÁFICA DE ORDEN DE REACCIÓN

## PIRIDOXINA

Datos a temperatura ambiente (25 C)

días:	% Conc.	log % Conc.	1/%Conc.
0	107.95	2.033222647	0.009263548
30	107.6	2.031812271	0.00929368
60	107.15	2.029992175	0.009332711
90	107	2.029383778	0.009345794

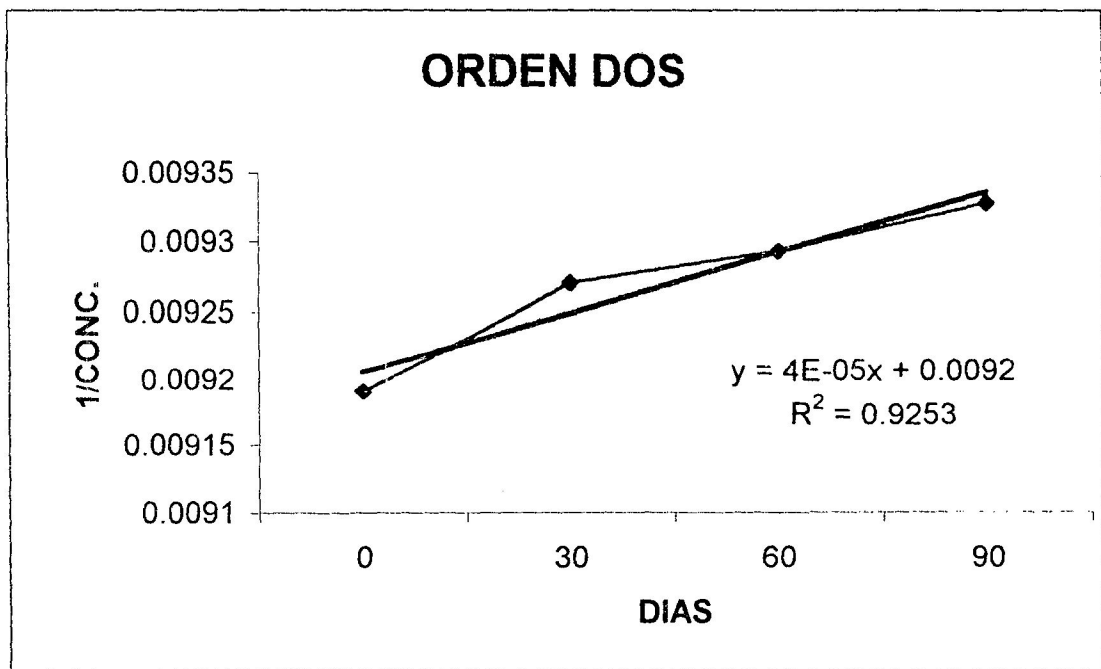


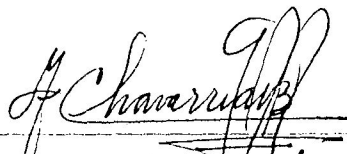
# GRÁFICA DE ORDEN DE REACCIÓN

## RIBOFLAVINA

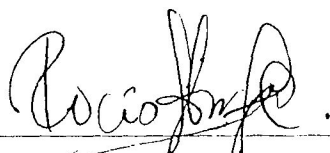
Datos a temperatura ambiente (25 C)

días:	% Conc.	log % Conc.	1/%Conc.
0	108.8	2.036628895	0.009191176
30	107.86	2.032860416	0.009271278
60	107.6	2.031812271	0.00929368
90	107.2	2.030194785	0.009328358

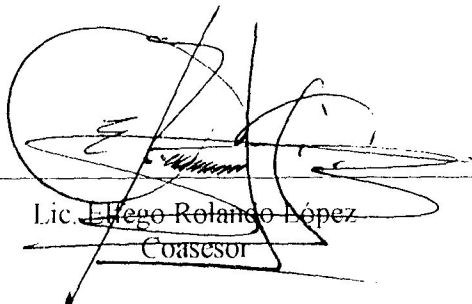




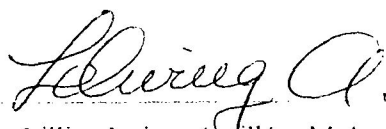
Ana Maritza Chavarría Vázquez  
Autora



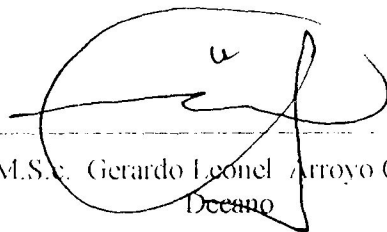
Licda. Rocío Sylvaria Arreaga de Peña  
Asesora



Lic. Ezequiel Rolando López  
Coasesor



Licda. Lillian Irving Anillón M.A.  
Directora



M.S.c. Gerardo Leonel Arroyo Catalán  
Decano