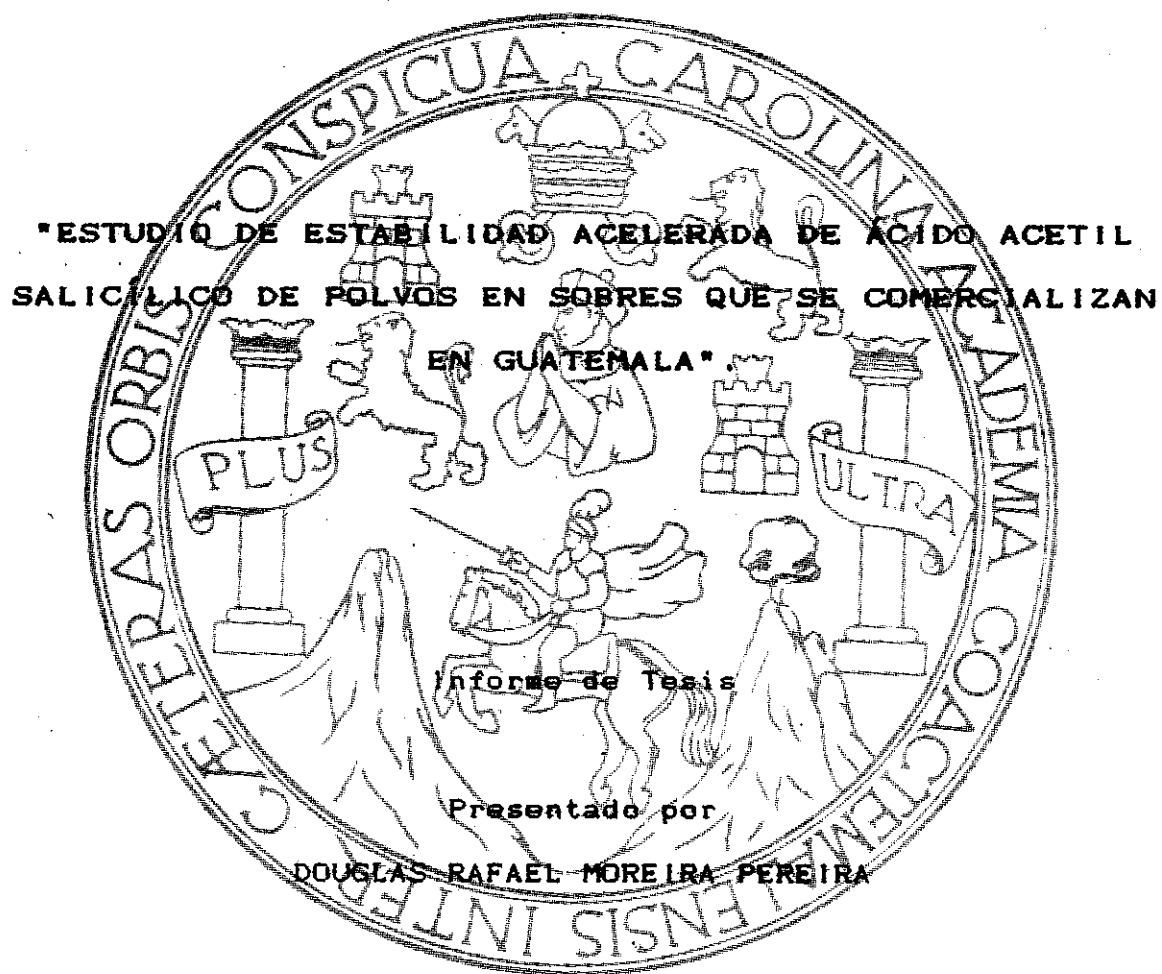


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



Para optar al Título de
Químico Farmacéutico

Guatemala, julio de 1997.

PROFESOR

PROFESORA

ACTO QUE DEDICO

A DIOS:

Ser Divino de infinita bondad

A MIS PADRES:

Rafael Moreira Juárez

Ofelia Pereira de Moreira

A MIS HERMANOS:

Velia Noemi

Luis Francisco Rafael

Maritza Sofia

Mónica Celina

A MIS COMPAÑEROS Y FAMILIA EN GENERAL

AGRADECIMIENTO

A las personas que en diferente forma colaboraron con la realización de ésta tesis, especialmente a mi asesor Lic. Elfego Rolando López, cuyo apoyo hizo posible efectuar la presente investigación.

Al departamento de Análisis aplicado por proporcionarme sus instalaciones, equipo y reactivos para la realización de los ensayos correspondientes a la presente investigación.

INDICE

	Páginas
1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCION.....	3
3. ANTECEDENTES.....	5
4. JUSTIFICACIÓN.....	7
5. OBJETIVOS.....	8
6. HIPÓTESIS.....	9
7. MATERIALES Y MÉTODOS.....	10
8. RESULTADOS.....	19
9. DISCUSION DE RESULTADOS.....	35
10. CONCLUSIONES.....	38
11. RECOMENDACIONES.....	39
12. REFERENCIAS.....	40
13. ANEXOS.....	44

1. RESUMEN

En el presente trabajo de investigación, se evaluó la estabilidad de polvos en sobres a base de ácido acetil salicílico, que manufactura la industria nacional.

Previo al estudio de estabilidad, se realizó un análisis fisicoquímico de calidad de los distintos lotes y muestras de los productos en análisis. Las pruebas desarrolladas fueron: variación de peso, uniformidad de contenido, propiedades físicas, porcentaje de agua, hermeticidad, ausencia de ácido salicílico, identificación y cuantificación de principio activo. Se obtuvo como resultado que únicamente el 50% de las muestras analizadas cumplieron con la prueba de hermeticidad; a partir de este análisis se fundamentó el inicio del estudio de estabilidad.

Se realizó el estudio predictivo del comportamiento del principio activo, sometiendo las muestras en su presentación comercial a envejecimiento acelerado.

Los datos obtenidos de concentración a diferentes temperaturas y tiempos fueron sometidos a un tratamiento matemático, en donde se encontró que tienen un comportamiento de tipo semilogarítmico (orden uno).

Los datos de temperatura y los valores de constante de velocidad de reacción, obtenidos en el estudio por envejecimiento acelerado, se relacionaron según la expresión de Arrhenius, de donde se obtuvo que, el 50 % de las muestras tienen un tiempo de

2. INTRODUCCION

El propósito de asegurar la calidad de los medicamentos, es tener la certeza de que cada medicamento que llega al paciente sea seguro, efectivo y de pureza aceptable.

Un medicamento es un producto cuyo color, consistencia, peso e identidad química puede cambiar durante el tiempo transcurrido desde su manufactura hasta el momento de su consumo final.

Se hace necesario un programa efectivo de control de calidad, debido a que la naturaleza dinámica de las sustancias que intervienen en la elaboración de un medicamento, pueden sufrir cambios, al interactuar con factores como luz, humedad, y otros que pueden alterar su constitución química. (1,2,3) Así, un producto farmacéutico pierde sus características originales con el tiempo, es decir que decae su tiempo de vida útil, lo que equivale a decir que llegará a un estado en el que ya no cumplirá con las especificaciones para su uso. (2,4,5)

La estabilidad puede definirse como la propiedad de una forma farmacéutica, que se encuentra en un determinado material de empaque, para mantener entre límites específicos y durante el tiempo de almacenamiento y uso, las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas que tenía en el momento de ser fabricado. (1) El período de estabilidad es el tiempo durante el cual, un producto retiene, dentro de límites específicos, las mismas propiedades y características que poseía en el momento de su manufactura. (2,4,5)

Un estudio de estabilidad se refiere a la serie de pruebas y ensayos que permiten pronosticar o establecer el período útil y determinar las condiciones de almacenamiento. (1)

La Farmacopea de los Estados Unidos, en lo referente a concentración, establece para la mayoría de los principios activos un límite de $\pm 10\%$ en su deterioro, incluyen a la aspirina. (2)

De investigaciones anteriores, con productos a base de ácido acetil salicílico, se tiene información referente al incumplimiento de especificaciones establecidas por farmacopeas oficiales, por lo que en esta investigación se evaluó la estabilidad, así como la calidad de analgésicos en polvo en forma de sobres a base de ácido acetil salicílico según la Farmacopea de los Estados Unidos, USP XXIII.

Determinándose si los analgésicos en polvo, a base de aspirina, distribuidos en establecimientos farmacéuticos de la ciudad capital, cumplen con las propiedades que garantizan su calidad, así como la seguridad de que son estables durante el tiempo que se indica en la etiqueta.

3. ANTECEDENTES

Estudios de estabilidad de ácido acetil salicílico no se han realizado en la facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la USAC; sin embargo se encuentran los siguientes estudios con relación a este tema:

Calderón Márquez, Nora Carolina: "Evaluación de la estabilidad fisicoquímica del sulfato ferroso en jarabes que manufactura la industria farmacéutica nacional." Guatemala marzo 1995.

Los datos obtenidos de concentraciones a diferentes tiempos y temperaturas fueron sometidos a tratamiento matemático. Se encontró que sigue un proceso de degradación lineal de orden cero, obteniéndose un tiempo de vida útil de 3 años para el producto analizado.(6)

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 polipropileno 3200 Hx y en frasco de vidrio tipo II." Guatemala noviembre 1991.(7)

Las pruebas de estabilidad se hicieron por un período de 90 días a diferentes temperaturas para los análisis. Según los cálculos matemáticos se determinó que los recipientes de propileno 3,200 HX tienen mayor capacidad de mantener la estabilidad de la potencia antibiótica de las penicilinas que el vidrio tipo II.(8)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

63



4. JUSTIFICACIÓN

Un medicamento es un sistema dinámico, cuya identidad química, fisicoquímica y otras propiedades, pueden cambiar desde su fabricación hasta el momento de su consumo y un período de tiempo más tarde. (3,4,5) Por lo que se hace necesario realizar estudios de estabilidad, en este caso para el Ácido Acetil Salicílico, para obtener información científica y que la misma pueda ser utilizada por las autoridades de salud como base, para efectuar un programa sistemático de control no solo de analgésicos en polvo en forma de sobres distribuidos en establecimientos farmacéuticos de la ciudad capital, si no también para otros productos farmacéuticos en general.

Los analgésicos en polvo (sobres), deben someterse a pruebas específicas para evitar que productos fuera de especificaciones lleguen al consumidor; por lo tanto es necesario someterlos a un control adecuado para asegurar la calidad y estabilidad de este producto de amplia demanda nacional.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general:

- 5.1.1 Contribuir al conocimiento de la calidad de los productos farmacéuticos distribuidos en la ciudad de Guatemala.
- 5.1.2 Determinar si las muestras a base de Ácido Acetil Salicílico en sobres, cumplen con las especificaciones de calidad fisicoquímica y de estabilidad fisicoquímica, según la USP XXIII y la Farmacopea Internacional.

5.2 Objetivos específicos:

- 5.2.1 Evaluar la estabilidad fisicoquímica de Ácido Acetil Salicílico en sobres, fabricados por industrias farmacéuticas, que se expenden en la ciudad de Guatemala.
- 5.2.2 Determinar si los productos que manufactura la industria farmacéutica, cumplen con la fecha de expiración consignada.
- 5.2.3 Establecer la concentración de Ácido Acetil Salicílico en polvo, en productos manufacturados por la industria nacional, sometiéndolos a envejecimiento acelerado.

6. HIPÓTESIS

Los analgésicos en polvo a base de Ácido Acetil Salicílico, que se expenden en la ciudad de Guatemala, cumplen con el período de estabilidad y eficacia, según su fecha de expiración expresada en la etiqueta.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Universo de trabajo:

Constituido por muestras de analgésicos en polvo a base de ácido acetil salicílico en sobres que se distribuyen en Guatemala. Se analizarán cuatro marcas que están registradas en el Departamento de Control de Medicamentos de la Dirección General de Servicios de Salud. La toma de muestras se efectuó por triplicado en farmacias de la ciudad capital, lo que hace un total de 12 muestras constituidas por 20 sobres cada una.

7.2 Medios:

7.2.1 Recursos Humanos:

- Autor: Br. Douglas Rafael Moreira Pereira
- Asesor: Lic. Elfego Rolando López G.

7.2.2 Recursos Materiales:

- Cristalería de laboratorio
- Reactivos
- Muestras en sobres de Ácido Acetil Salicílico en polvo
- Balanza analítica
- Potenciómetro
- Horno
- Incubadora
- Bomba de vacío

- Desecadoras
- Estufas
- Baños de maría

7.3 Procedimientos:

Para realizar el presente análisis se utilizarán los ensayos analíticos correspondientes, descritos por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXIII)

7.3.1 Análisis Físico:

7.3.1.1 Variación de peso:

Pesar veinte sobres individualmente, los límites aceptados corresponden al valor promedio $\pm 10\%$. (14,15,16)

7.3.1.2 Uniformidad de contenido:

Analizar 10 sobres individualmente; colocar las muestras en forma individual en un beaker, agregar 50 ml de hidróxido de sodio 0.5N hervir durante 5 minutos, agregar fenoftaleína SI y titular el exceso de hidróxido de sodio con solución 0.5N de ácido sulfúrico. El promedio del contenido neto de los sobres evaluados no debe ser menor que el de la cantidad expresada en la etiqueta (17).

7.3.1.3 Apariencia visual:

polvo o gránulo no compacto, con fluidez.

7.3.1.4 Olor:

Inodoro.

7.3.1.5 Sabor:

Amargo

7.3.1.6 Porcentaje de Agua:

Desecar sobre sílica gel por 5 horas a temperatura ambiente hasta peso constante.

No debe perder más del 1.0% (18)

7.3.1.7 Hermeticidad:

Introducir 5 sobres en la cámara de vacío, conectar el vacío por 2 minutos. Durante este tiempo observar si los sobres se expanden. Si se expanden todos cumplen con esta prueba. Luego cerrar el vacío y abrir la llave para que entre aire a la cámara. (24)

7.3.2 Análisis Químico:**7.3.2.1 Preparación de la muestra:**

Pesar el contenido de veinte sobres de cada marca y mezclar homogéneamente.

Ausencia de Ácido Salicílico:

Disolver 0.2 gr del polvo obtenido en la sección de preparación de la muestra en 2ml de etanol al 95% en un tubo de Nessler, diluir con agua hasta 50ml, añadir 1 ml de sulfato férrico amónico ácido SR, mezclar y

correcciones necesarias. Cada ml de solución 0.5N de hidróxido de sodio equivale a 45.04 g de $C_9H_8O_4$. (19)

7.3.3 Estudio de estabilidad a corto plazo o ensayos acelerados:

Someter las muestras a 3 diferentes tratamientos de acuerdo a la siguiente tabla:

Temperatura °C	Tiempo total en días	Intervalo de análisis
60	30	10
45	60	20
37	90	30

Luego en cada intervalo de análisis para cada tratamiento se llevó a cabo los ensayos indicados en los incisos del 6.3.1.1 al 6.3.2.2, para ello se utilizaron 20 muestras por laboratorio, analizándose en forma no aleatoria, evaluándose un total de 2400 muestras con tres repeticiones cada una. (20,21,22,23)

7.3.3.1 Tratamiento matemático de los Datos y cálculo de Fecha de Expiración:

Se utilizó el método de integración, el cual se encuentra descrito en el anexo.

Determinar el orden de la reacción.

Criterio a seguir: Si presenta una serie de pares de valores de concentración y tiempo, se supone un determinado orden. Se

cumple si el valor de K (constante de velocidad de reacción o velocidad específica) calculado para cada par es aproximadamente el mismo. Así, el orden supuesto de la reacción, es el correcto. (27) Con los datos se realiza una interacción en donde se asume que la reacción puede ser de orden $n=1,2,3,0$.

Se calcula " K " para cada orden, mediante las ecuaciones siguientes:

Para: $n=0$ Ec. (11)

$n=1$ Ec. (09)

$n=2$ Ec. (05)

$n=3$ Ec. (03) (27,28,29)

Las ecuaciones mencionadas se encuentran en el anexo.

Los valores obtenidos se tabulan y se determina el orden de la reacción.

Determinar el valor de K : Para cada temperatura trabajada, calcular el valor de K , de acuerdo al orden de la reacción y graficar los datos de concentración y tiempo para $T=37,45,60$ °C. Graficar en la ordenada lo referente a concentración y en la abscisa tiempo.

" K " = Constante de velocidad de reacción

Vertical text or markings along the left edge of the page.



7.4 Diseño de la investigación:

7.4.1 Diseño de muestreo:

Por conveniencia.

Se seleccionarán las cuatro marcas que son comercializadas de ácido acetil salicílico en polvo. La toma de muestras se efectuó en triplicado en farmacias de la ciudad capital, lo que hizo un total de 10 muestras constituidas por 20 sobres cada una, para los distintos tiempos a los cuales se realizó el análisis.

7.4.2 Tratamiento de las muestras:

De acuerdo al método empleado para evaluar el efecto que tiene el envejecimiento acelerado sobre la estabilidad. (ver inciso 6.3.3)

El material de estudio consistió en medicamentos en su presentación comercial (envase, cierre y empaque original).

7.4.3 Análisis de resultados:

Los datos obtenidos, se promediarón y se determinó el contenido de principio activo para cada combinación tiempo-temperatura. Se determinó el orden de reacción de la cinética de degradación que presenta el ácido acetil salicílico durante el tiempo del estudio de estabilidad.

Los resultados se calcularon con la Ecuación de Arrhenius. Finalmente se determinó el tiempo 90 o fecha de expiración. (9)

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

8. RESULTADOS

8.1 RESULTADOS DE ANALISIS FISICOQUIMICOS

TABLA # 1.

MARCA A.

En este cuadro aparecen los promedios de los resultados obtenidos de las muestras analizadas.

ENSAYO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Variación de peso	2.70 - 3.30 grs	3.0479 grs.
Uniformidad de contenido	85.00 - 115.00%	94.84%
Apariencia visual	polvo fino disperso libre de impurezas	polvo fino disperso libre de impurezas
Olor	inodoro	inodoro
Sabor	Dulce amargo	Dulce amargo
Porcentaje de agua	No mayor del 1.00%	0.42%
Hermeticidad	Prueba de sellado	Cumple
Ausencia de ácido salicílico	Coloración azul débil	Cumple
Identificación ASA	Precipitado blanco	Cumple
Cuantificación	90.00 - 110.00%	95.84%

TABLA # 2.

MARCA B.

ENSAYO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Variación de peso	2.70 - 3.30 grs	3.0446 grs.
Uniformidad de contenido	85.00 - 115.00%	98.96%
Apariencia visual	polvo fino disperso libre de impurezas	polvo fino disperso libre de impurezas
Olor	inodoro	inodoro
Sabor	Dulce amargo	Dulce amargo
Porcentaje de agua	No mayor del 1.00%	0.39%
Hermeticidad	Prueba de sellado	Cumple
Ausencia de ácido salicílico	Coloración azul débil	Cumple
Identificación ASA	Precipitado blanco	Cumple
Cuantificación	90.00 - 110.00%	100.21%

TABLA # 3.

MARCA C.

ENSAYO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Variación de peso	1.80 - 2.20 grs	2.0279 grs.
Uniformidad de contenido	85.00 - 115.00%	94.14%
Apariencia visual	polvo fino disperso libre de impurezas	polvo fino disperso libre de impurezas
Olor	inodoro	inodoro
Sabor	Dulce amargo	Dulce amargo
Porcentaje de agua	No mayor del 1.00%	0.61%
Hermeticidad	Prueba de sellado	No cumple
Ausencia de ácido salicílico	Coloración azul débil	Cumple
Identificación ASA	Precipitado blanco	Cumple
Cuantificación	90.00 - 110.00%	97.43%

TABLA # 4.

MARCA D.

ENSAYO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Variación de peso	1.80 - 2.20 grs	1.8703 grs.
Uniformidad de contenido	85.00 - 115.00%	98.96%
Apariencia visual	polvo fino disperso libre de impurezas	polvo fino disperso libre de impurezas
Olor	inodoro	inodoro
Sabor	Dulce amargo	Dulce amargo
Porcentaje de agua	No mayor del 1.00%	0.63%
Hermeticidad	Prueba de sellado	No cumple
Ausencia de ácido salicílico	Coloración azul débil	Cumple
Identificación ASA	Precipitado blanco	Cumple
Cuantificación	90.00 - 110.00%	95.36%

B.2 RESULTADOS DEL ESTUDIO POR ENVEJECIMIENTO ACELERADO.

MARCA A.

TABLA # 5.

Resultados del análisis cuantitativo de estabilidad, en donde $C_0 = 287.52$ mg ASA.

TEMPERATURA °K	TIEMPO DÍAS	CONCENTRACIÓN mg.	CONCENTRACIÓN %
333.15	0	287.52	95.84
	10	280.56	93.52
	20	269.85	89.95
	30	258.90	86.30
318.15	0	287.52	95.84
	20	286.95	95.65
	40	277.92	92.64
	60	269.43	89.81
310.15	0	287.52	95.84
	30	286.14	95.38
	60	284.34	94.78
	90	282.18	94.06

Los puntos de esta tabla se encuentran ploteados en la gráfica No. 1.

C_0 = Concentración inicial

Sheet 1 Chart 3

Gráfica No. 1 Marca A

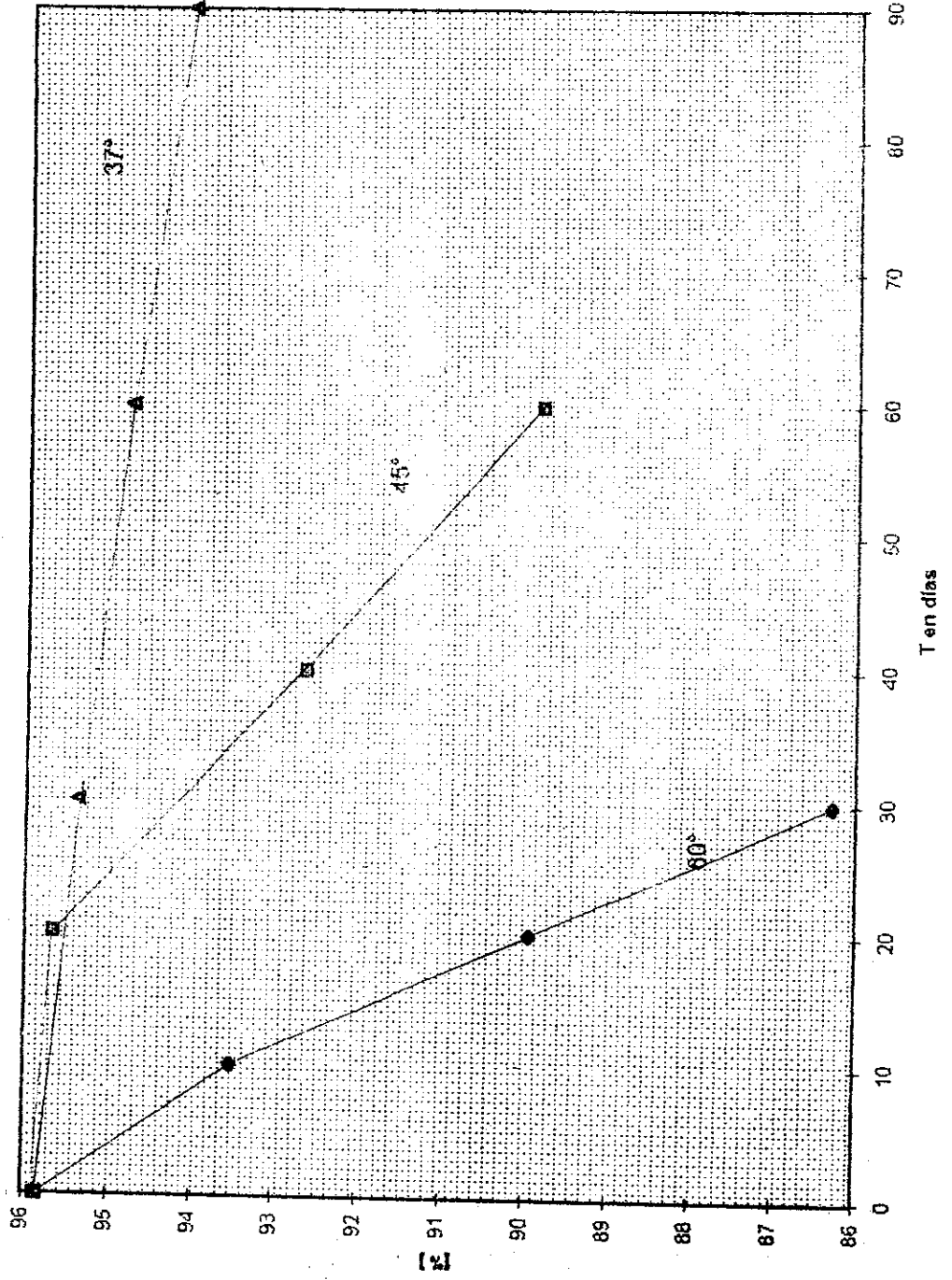


TABLA # 6.

Con los datos de porcentaje de concentración y tiempo de las muestras de la marca A de la tabla # 5, se realizó ajuste por mínimos cuadrados para: A) Orden 0 (lineal), b) Orden 1 (semilogarítmica y/o exponencial), c) Orden 2 (potencial).

Tabulando los datos a continuación.

T:333.15	Lineal:	$Y = 96.2310 - 0.3219X$ $r = 0.99510$
	Semilogarítmica y/o exponencial:	$\ln Y = 4.5675 - 3.5353 \cdot 10^{-3}X$ $r = 0.99574$
	Potencial:	$1/Y = 0.01038 + 3.8845 \cdot 10^{-6}X$ $r = 0.99222$
T:318.15	Lineal:	$Y = 96.6500 - 0.1055X$ $r = 0.95411$
	Semilogarítmica y/o exponencial:	$\ln Y = 4.5715 - 1.1346 \cdot 10^{-3}X$ $r = 0.95491$
	Potencial:	$1/Y = 0.01034 + 1.2207 \cdot 10^{-6}X$ $r = 0.95142$
T:310.15	Lineal:	$Y = 95.9060 - 0.0198X$ $r = 0.99523$
	Semilogarítmica y/o exponencial:	$\ln Y = 4.5634 - 2.0850 \cdot 10^{-4}X$ $r = 0.99735$
	Potencial:	$1/Y = 0.01043 + 2.1967 \cdot 10^{-6}X$ $r = 0.95220$

Donde: T: Temperatura Absoluta (Grados Kelvin)

Y: Porcentaje de Concentración de ASA

X: Tiempo en Días

r: Coeficiente de correlación

TABLA # 7.

De tabla # 6 se obtiene el valor de Constante de reacción K, a diferentes temperaturas. Orden 1.

T	K	1/T	Log k
333.15	$3.5353 \cdot 10^{-3}$	$3.0017 \cdot 10^{-3}$	-2.4516
318.15	$1.1346 \cdot 10^{-3}$	$3.1432 \cdot 10^{-3}$	-2.9452
310.15	$2.0850 \cdot 10^{-4}$	$3.2242 \cdot 10^{-3}$	-3.6809

Cálculo de expresión de Arrhenius y energía de activación.

Con la regresión lineal que se efectúa a los datos de $1/T$ y Log K se obtiene la expresión de Arrhenius (Ec. 17 anexo)

$$Y = -5301.9635X + 13.5323$$

$$\text{Log K} = -5301.9635 (1/T) + 13.5323$$

$$r = 0.9647$$

Donde Energía de activación (E_a):

$$E_a = 24262.11 \text{ cal/grado-mol}$$

Calculo de K_{20} a partir de la Expresión de Arrhenius.

$$\text{Log K} = (-5301.9635)(1/298.15) + 13.5323$$

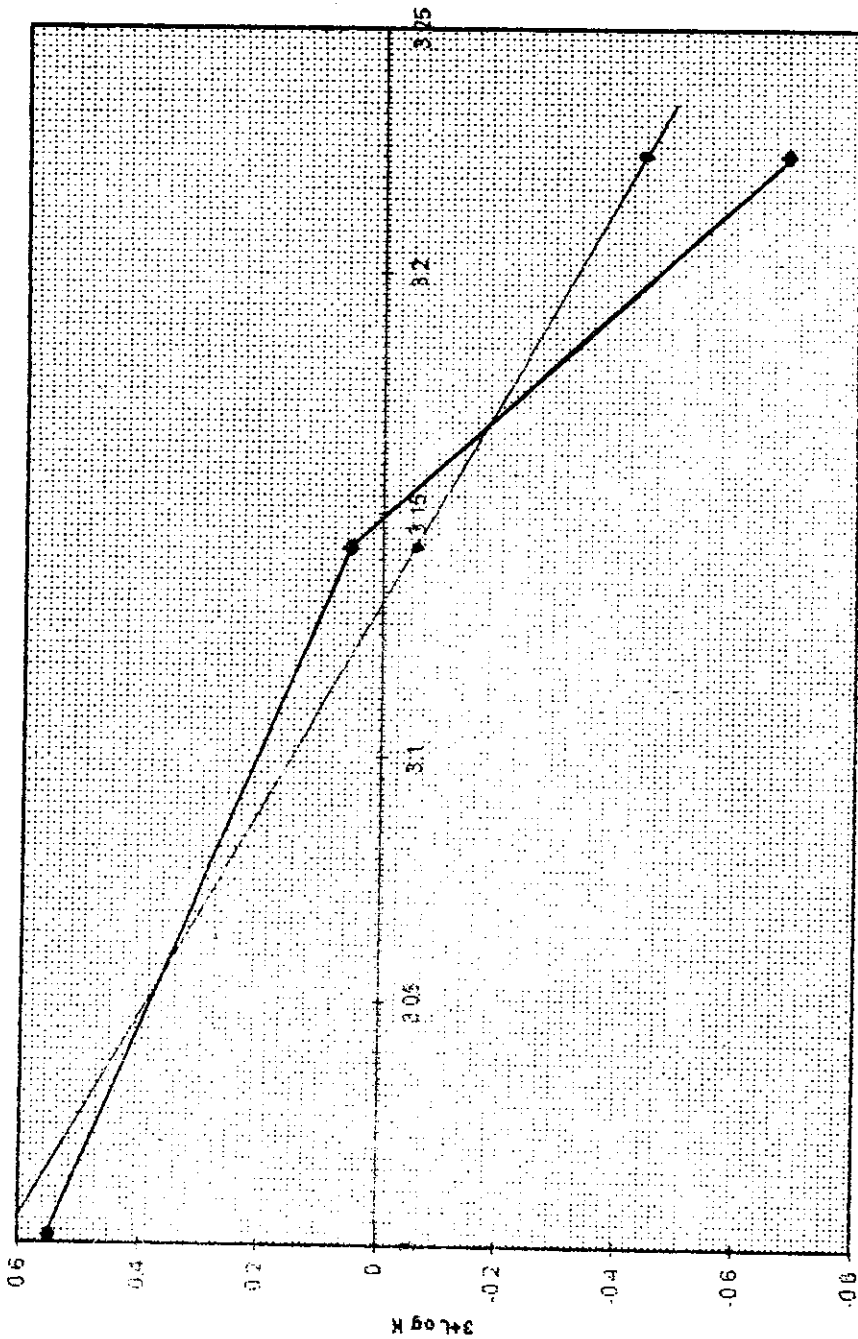
$$K_{20} = 5.6156 \cdot 10^{-5}$$

Calculo del tiempo de vida útil o tiempo 90. (Ec. (8) anexo)

$$t_{90} = 1119.5681 \text{ días.}$$

$$3 \text{ años, } 0 \text{ meses}$$

Gráfica No. 2 Marca A



1/TX10.3

Gráfica de Arrhenius
Ecuación de Arrhenius

Sheet1 Chart 3

Gráfica No. 3 Marca B

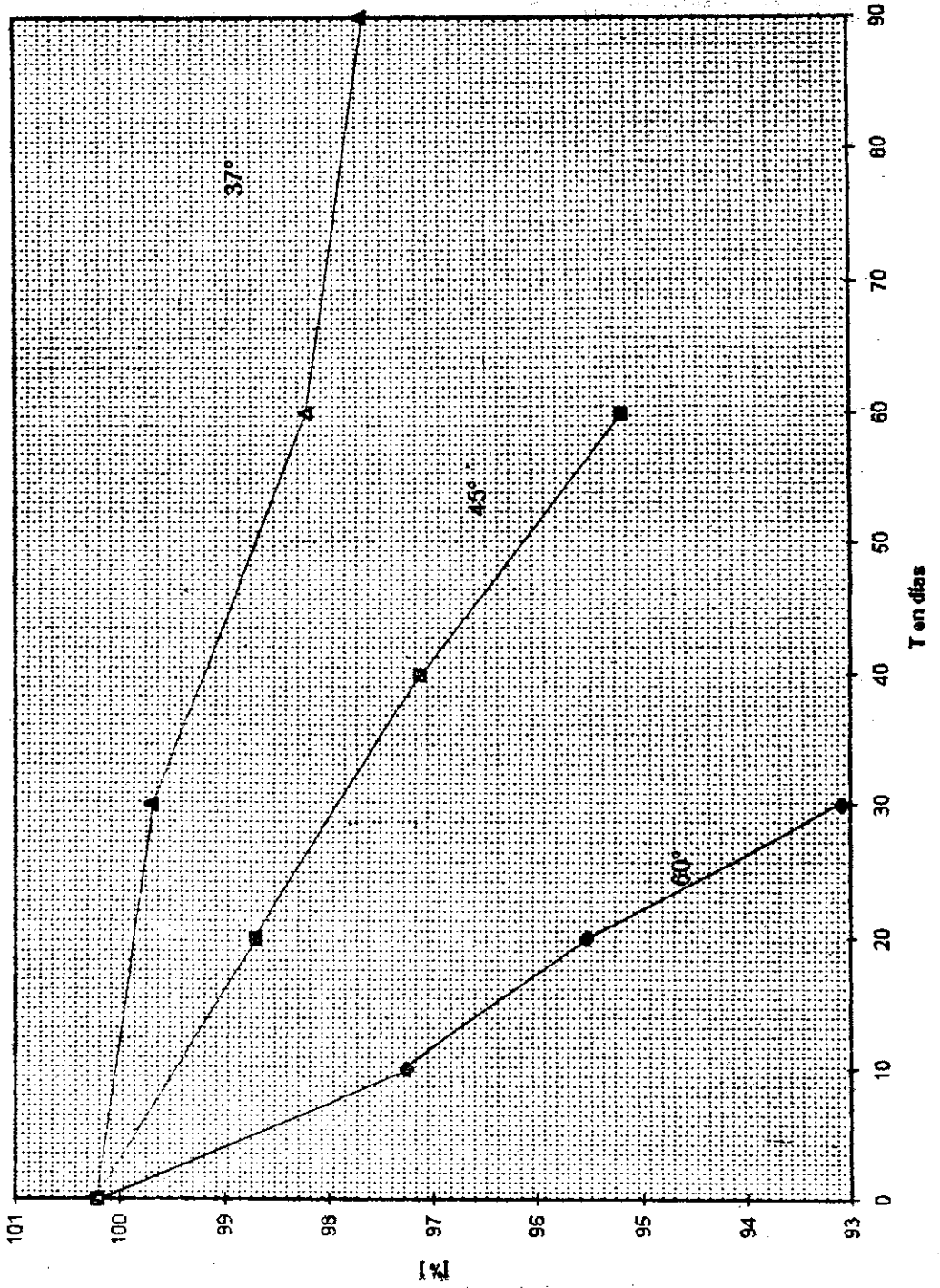


TABLA # 9.

Con los datos de porcentaje de concentración y tiempo de las muestras de la marca A de la tabla # 8, se realizó ajuste por mínimos cuadrados para: A) Orden 0 (lineal), b) Orden 1 (semilogarítmica y/o exponencial), c) Orden 2 (potencial).

Tabulando los datos a continuación.

T:333.15	Lineal:	$Y = 99.9830 - 0.2312X$ $r = 0.99526$
	Semilogarítmica y/o exponencial:	$\ln Y = 4.6052 - 2.3938 \cdot 10^{-3}X$ $r = 0.99593$
	Potencial:	$1/Y = 9.9966 \cdot 10^{-3} + 2.4797 \cdot 10^{-6}X$ $r = 0.99370$
T:318.15	Lineal:	$Y = 100.2980 - 0.0834X$ $r = 0.99833$
	Semilogarítmica y/o exponencial:	$\ln Y = 4.6083 - 8.5317 \cdot 10^{-4}X$ $r = 0.99858$
	Potencial:	$1/Y = 9.9668 \cdot 10^{-3} + 8.7362 \cdot 10^{-6}X$ $r = 0.99142$
T:310.15	Lineal:	$Y = 100.1720 - 0.0291X$ $r = 0.99136$
	Semilogarítmica y/o exponencial:	$\ln Y = 4.6069 - 2.9418 \cdot 10^{-4}X$ $r = 0.99312$
	Potencial:	$1/Y = 9.9822 \cdot 10^{-3} + 2.9745 \cdot 10^{-6}X$ $r = 0.98163$

Donde: T: Temperatura Absoluta (Grados Kelvin)
Y: Porcentaje de Concentración de ASA
X: Tiempo en Días
r: Coeficiente de correlación

TABLA # 10.

De tabla # 9 se obtiene el valor de Constante de reacción K, a diferentes temperaturas.

T	K	1/T	Log K
333.15	$2.3938 \cdot 10^{-3}$	$3.0017 \cdot 10^{-3}$	-2.6209
318.15	$8.5317 \cdot 10^{-4}$	$3.1432 \cdot 10^{-3}$	-3.0690
310.15	$2.9418 \cdot 10^{-4}$	$3.2242 \cdot 10^{-3}$	-3.5314

Cálculo de expresión de Arrhenius y energía de activación.

Con la regresión lineal que se efectua a los datos de 1/T y Log K se obtiene la expresión de Arrhenius (Ec. 17 anexo)

$$Y = -3993.8651X + 9.3992$$

$$\text{Log K} = -3993.8651 (1/T) + 9.3992$$

$$r = 0.9874$$

Donde Energía de activación (Ea):

$$Ea = 18276.170 \text{ cal/grado-mol}$$

Calculo de K_{25} a partir de la Expresión de Arrhenius.

$$\text{Log K} = (-3993.8651)(1/298.15) + 9.3992$$

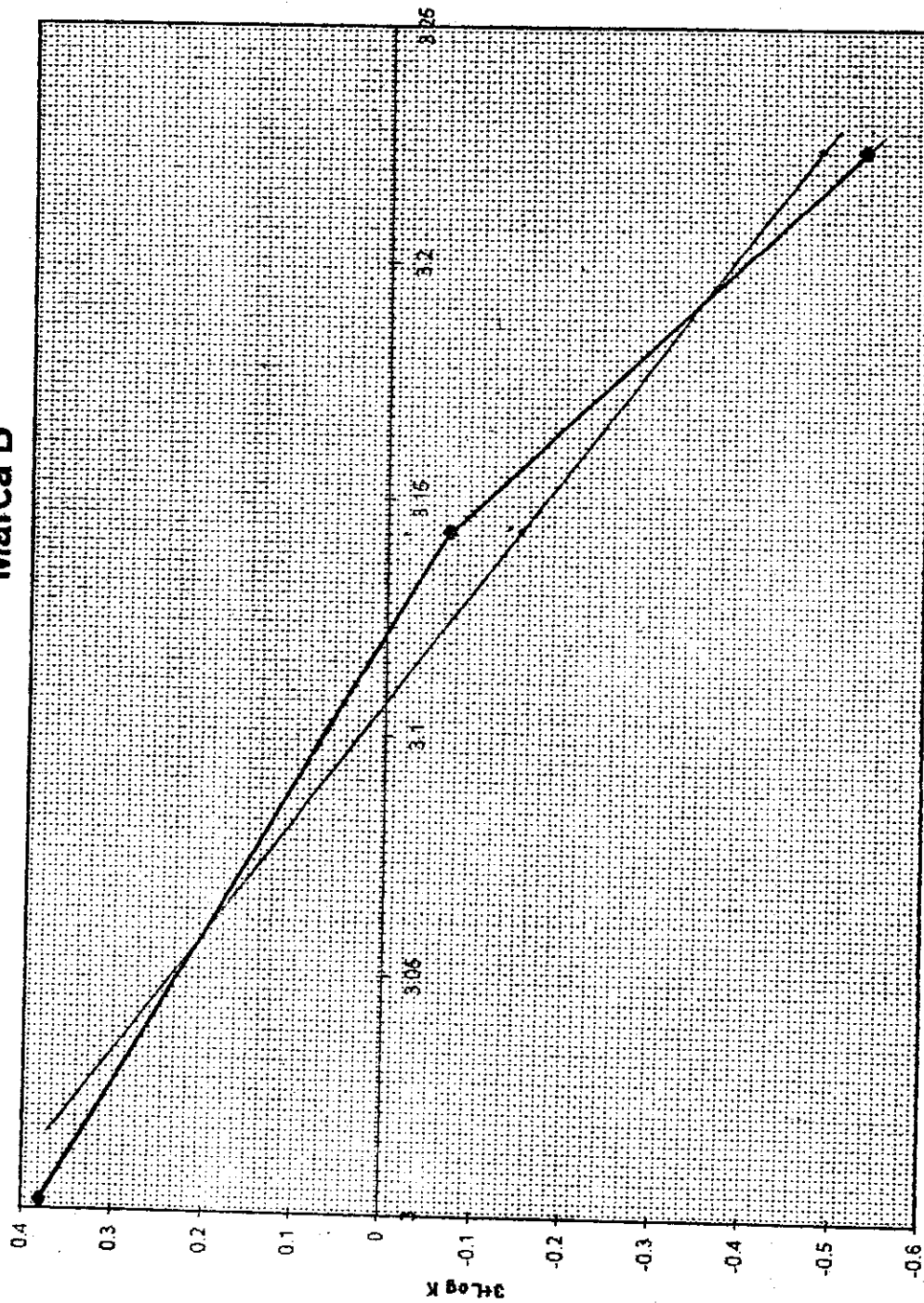
$$K_{25} = 1.0085 \cdot 10^{-4}$$

Calculo del tiempo de vida útil o tiempo 90. (Ec. (8) anexo)

$$t_{90} = 1065.5274 \text{ días.}$$

$$2 \text{ años } 11 \text{ meses}$$

Gráfica No. 4
Marca B



1/TX10-3

— Gráfica de Arrhenius
- - - Ecuación de Arrhenius

MARCA C.

TABLA # 11.

Resultados del análisis cuantitativo de estabilidad, en donde $C_0 = 487.15$ mg ASA.

TEMPERATURA °K	TIEMPO DÍAS	CONCENTRACIÓN mg.	CONCENTRACIÓN %
333.15	0	487.15	97.43
	10	473.65	94.73
	20	463.75	92.75
	30	452.60	90.52
318.15	0	487.15	97.43
	20	477.15	95.43
	40	465.80	93.16
	60	455.80	91.16
310.15	0	487.15	97.43
	30	481.80	96.36
	60	476.00	95.20
	90	470.85	94.17

Los puntos de esta tabla se encuentran ploteados en la gráfica No. 5.

Sheet1 Chart 3

Gráfica No. 5 Marca C

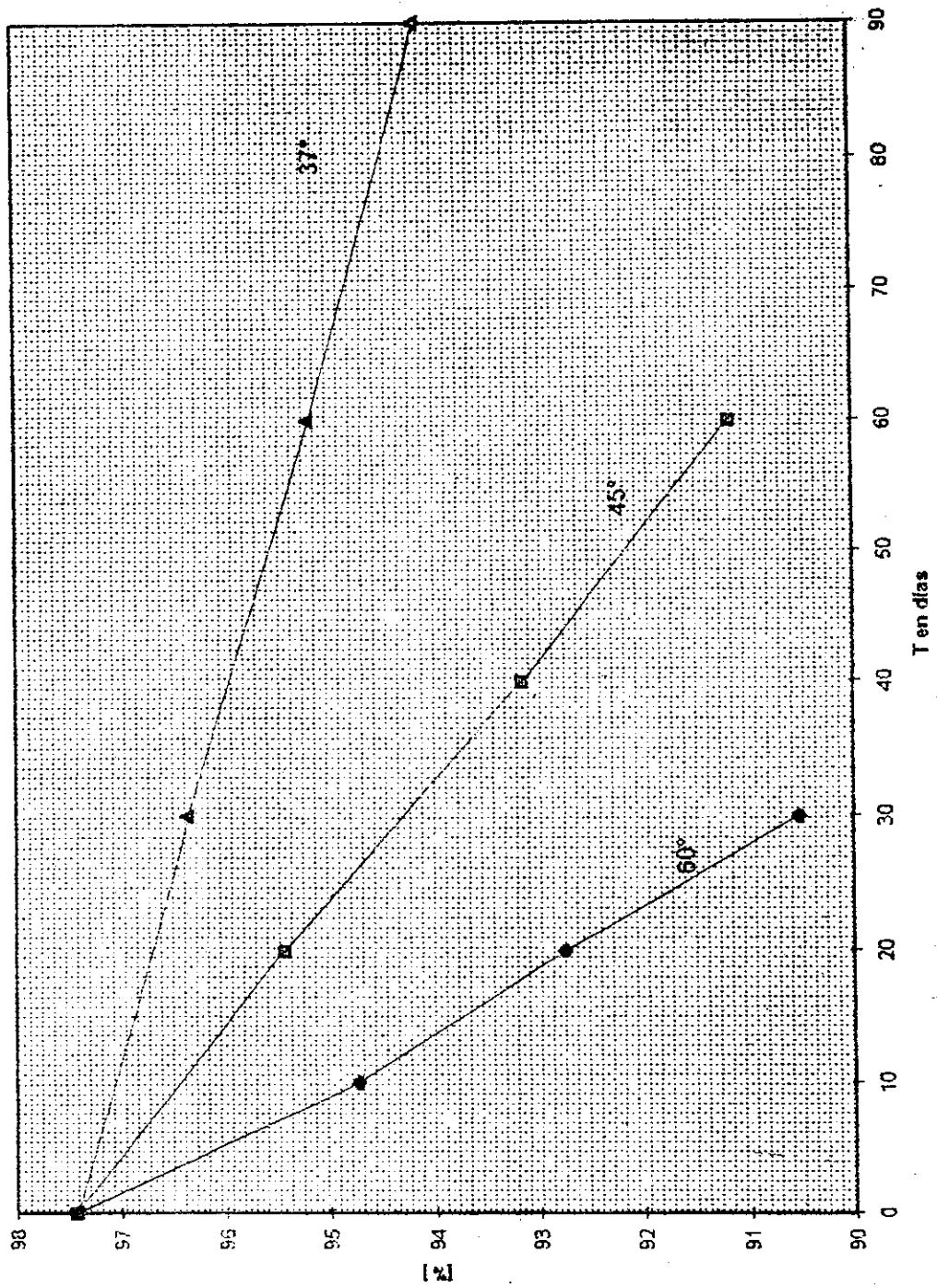


TABLA # 13.

De tabla # 12 se obtiene el valor de Constante de reacción K, a diferentes temperaturas.

T	K	1/T	Log K
333.15	$2.4181 \cdot 10^{-3}$	$3.0017 \cdot 10^{-3}$	-2.6165
318.15	$1.1181 \cdot 10^{-3}$	$3.1432 \cdot 10^{-3}$	-2.9515
310.15	$3.8070 \cdot 10^{-4}$	$3.2242 \cdot 10^{-3}$	-3.4194

Cálculo de expresión de Arrhenius y energía de activación.

Con la regresión lineal que se efectúa a los datos de $1/T$ y Log K se obtiene la expresión de Arrhenius (Ec. 17 anexo)

$$Y = -3471.4904X + 7.8457$$

$$\text{Log K} = -3471.4904 (1/T) + 7.8457$$

$$r = 0.9689$$

Donde Energía de activación (E_a):

$$E_a = 15885.752 \text{ cal/grado-mol}$$

Calculo de K_{298} a partir de la Expresión de Arrhenius.

$$\text{Log K} = (-3471.4904)(1/298.15) + 7.8457$$

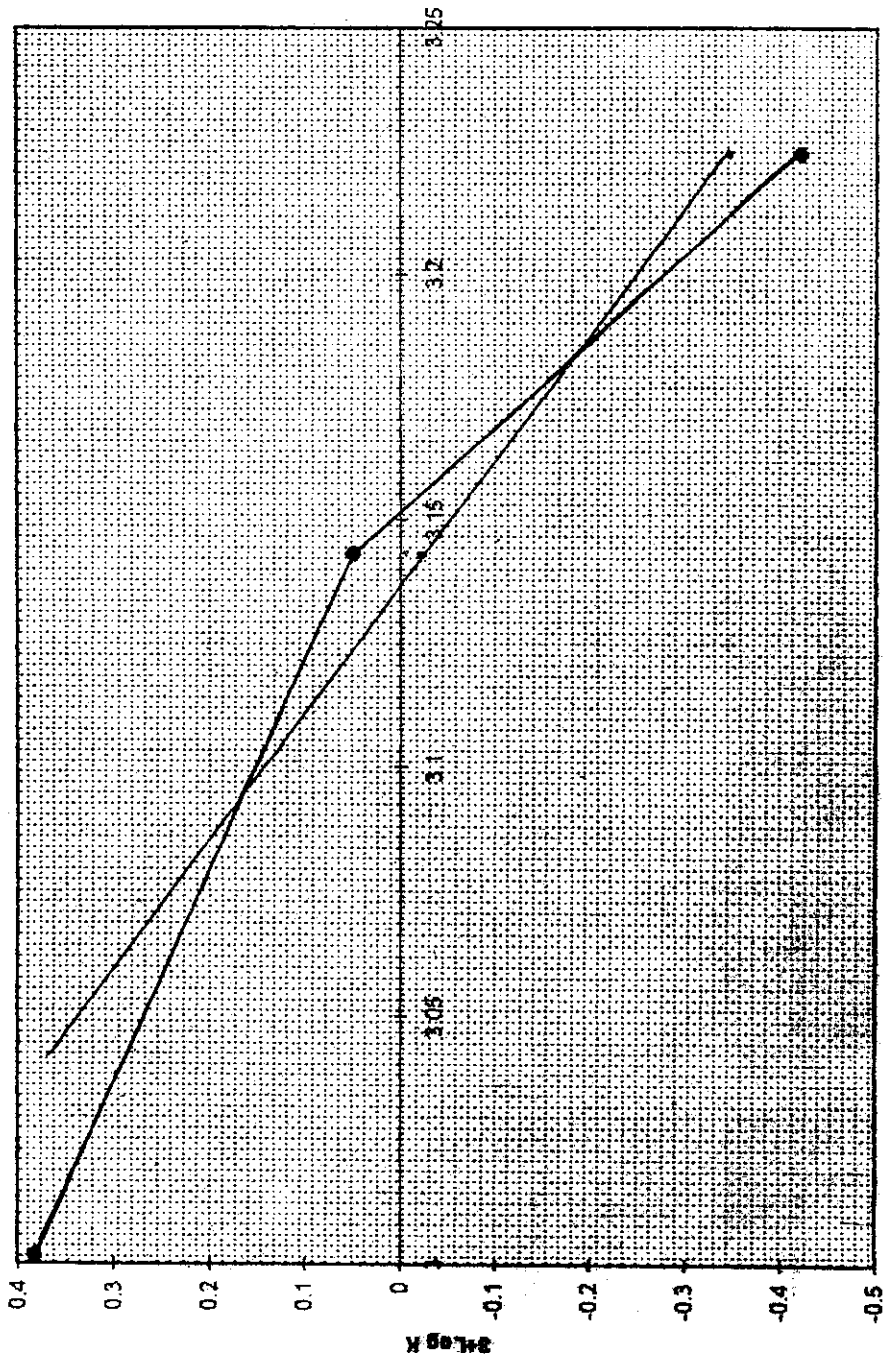
$$K_{298} = 1.5932 \cdot 10^{-4}$$

Calculo del tiempo de vida útil o tiempo 90. (Ec. (8) anexo)

$$t_{90} = 500.46 \text{ días.}$$

1 años, 4 meses

Gráfica No. 6
Marca C



17X103

Gráfica de Arthenius
Ecuación de Arthenius

MARCA D.

TABLA # 14.

Resultados del análisis cuantitativo de estabilidad, en donde $C_0 = 476.80$ mg ASA.

TEMPERATURA °K	TIEMPO DÍAS	CONCENTRACIÓN mg.	CONCENTRACIÓN %
333.15	0	476.80	95.36
	10	465.95	93.18
	20	454.35	90.87
	30	443.10	88.62
318.15	0	476.80	95.36
	20	468.35	93.67
	40	459.55	91.91
	60	450.70	90.14
310.15	0	476.80	95.36
	30	473.95	94.79
	60	470.90	94.18
	90	465.45	93.09

Los puntos de esta tabla se encuentran ploteados en la gráfica No. 7.

LABOR DE
CC

Gráfica No. 7
Marca D

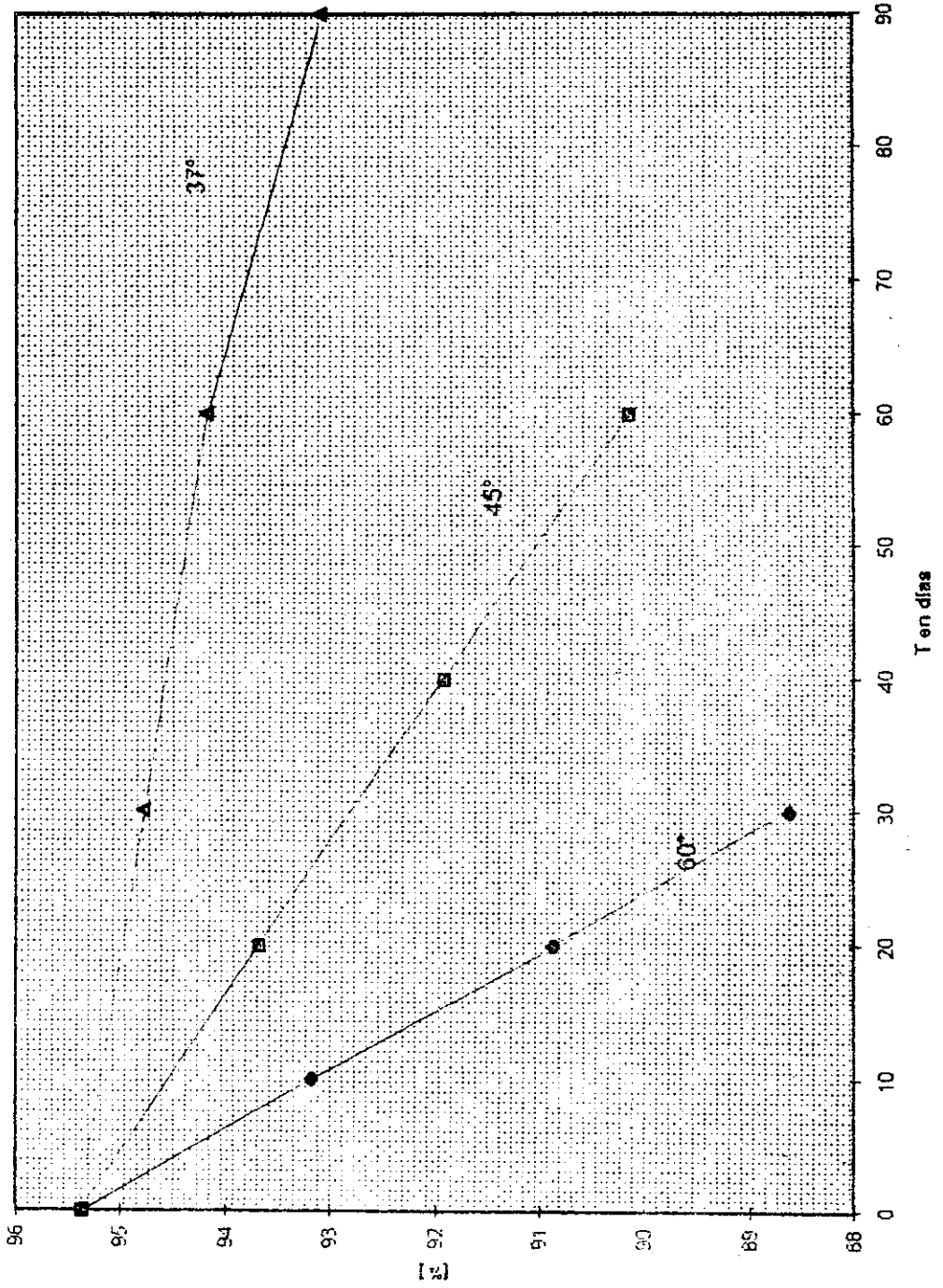


TABLA # 15.

Con los datos de porcentaje de concentración y tiempo de las muestras de la marca A de la tabla # 14, se realizó ajuste por mínimos cuadrados para: A) Orden 0 (lineal), b) Orden 1 (semilogarítmica y/o exponencial), c) Orden 2 (potencial).
 Tabulando los datos a continuación.

T:333.15	Lineal:	$Y = 95.3870 - 0.2253X$ $r = 0.99995$
	Semilogarítmica y/o exponencial:	$\ln Y = 4.5582 - 2.4500 \cdot 10^{-3}X$ $r = 1.00004$
	Potencial:	$1/Y = 1.0477 \cdot 10^{-2} + 2.6656 \cdot 10^{-5}X$ $r = 0.99800$
T:318.15	Lineal:	$Y = 95.3830 - 0.0871X$ $r = 0.99990$
	Semilogarítmica y/o exponencial:	$\ln Y = 4.5581 - 9.3927 \cdot 10^{-4}X$ $r = 0.99996$
	Potencial:	$1/Y = 1.0480 \cdot 10^{-2} + 1.0132 \cdot 10^{-5}X$ $r = 0.99890$
T:310.15	Lineal:	$Y = 95.4720 - 0.0248X$ $r = 0.96590$
	Semilogarítmica y/o exponencial:	$\ln Y = 4.5588 - 2.6244 \cdot 10^{-4}X$ $r = 0.98914$
	Potencial:	$1/Y = 1.0474 \cdot 10^{-2} + 2.7856 \cdot 10^{-5}X$ $r = 0.96525$

Donde: T: Temperatura Absoluta (Grados Kelvin)
 Y: Porcentaje de Concentración de ASA
 X: Tiempo en Días
 r: Coeficiente de correlación

TABLA # 16.

De tabla # 15 se obtiene el valor de Constante de reacción K, a diferentes temperaturas.

T	K	1/T	Log K
333.15	$2.4500 \cdot 10^{-3}$	$3.0017 \cdot 10^{-3}$	-2.6108
318.15	$9.3927 \cdot 10^{-4}$	$3.1432 \cdot 10^{-3}$	-3.0272
310.15	$2.6244 \cdot 10^{-4}$	$3.2242 \cdot 10^{-3}$	-3.5810

Cálculo de expresión de Arrhenius y energía de activación.

Con la regresión lineal que se efectúa a los datos de 1/T y Log K se obtiene la expresión de Arrhenius (Ec. 17 anexo)

$$Y = -4205.3991X + 10.0605$$

$$\text{Log K} = -4205.3991 (1/T) + 10.0605$$

$$r = 0.9726$$

Donde Energía de activación (E_a):

$$E_a = 19244.163 \text{ cal/grado-mol}$$

Calculo de K_{25} a partir de la Expresión de Arrhenius.

$$\text{Log K} = (-4205.3991)(1/298.15) + 10.0605$$

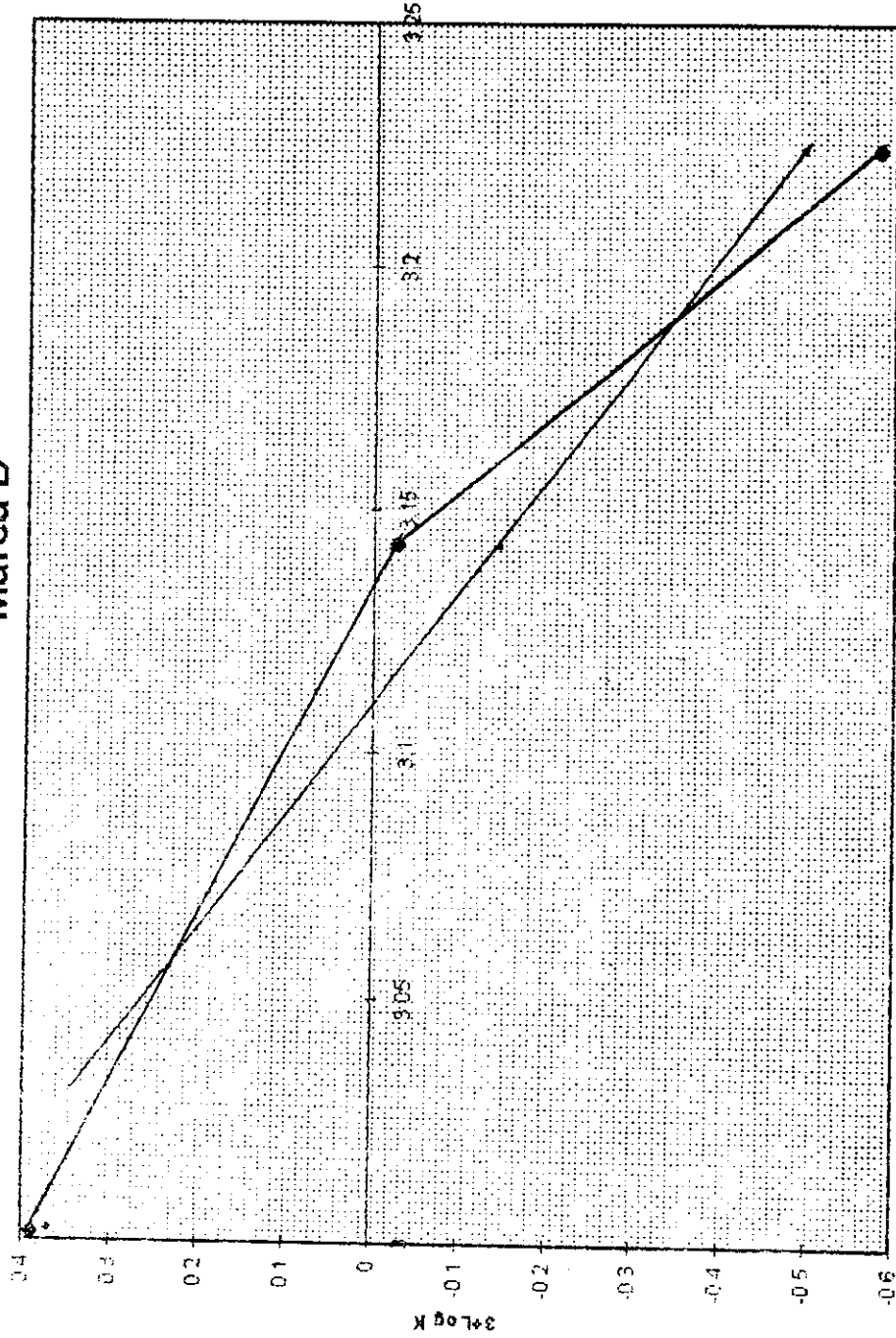
$$K_{25} = 9.0275 \cdot 10^{-5}$$

Calculo del tiempo de vida útil o tiempo 90. (Ec. (8) anexo)

$$t_{90} = 640.82 \text{ días.}$$

$$1 \text{ años, } 9 \text{ meses}$$

Gráfica No. 8 Marca D



1/T X 10⁻³

— Gráfica de Arrhenius
- - - Ecuación de Arrhenius

Al finalizar el estudio de estabilidad, se obtuvo el tiempo de vida útil en años y en meses, de todos los productos a base de ácido acetil salicílico, y se determinó que el 50% de las marcas analizadas satisfacen las especificaciones de estabilidad, que establece la U.S.P XXIII para productos OTC (de venta libre), en cuanto al período de expiración, que corresponde a dos años.

10. CONCLUSIONES:

- 10.1 El 100 % de las marcas comerciales estudiadas, cumplen con los ensayos fisicoquímicos, en cuanto a variación de peso, uniformidad de contenido, apariencia visual, olor, sabor, porcentaje de agua, ausencia de ácido salicílico, identificación y cuantificación según las especificaciones de la U.S.P XXIII.
- 10.2 El 50 % de las marcas comerciales estudiadas, cumplen con el ensayo de hermeticidad.
- 10.3 Las cuatro marcas analizadas, se ajustaron al modelo semilogarítmico o exponencial, por lo tanto el proceso de degradación se comportó como una reacción de orden uno, bajo las condiciones a las cuales se trabajó.
- 10.4 El 50% de las marcas analizadas, cumplen con lo que establece la U.S.P XXIII para productos OTC (de venta libre), en cuanto al período de expiración.

11. RECOMENDACIONES:

- 11.1 Continuar estudios de estabilidad, con otros productos nacionales de gran demanda en nuestro país, con fines de fomentar este tipo de investigación dentro del medio nacional y generar información que puede ser de utilidad, para las autoridades de la Dirección General de Servicios de Salud y laboratorios farmacéuticos, que manufacturan medicamentos.
- 11.2 A las autoridades de salud que regulan el registro y comercialización de medicamentos, efectuar controles sistemáticos y periódicos, para vigilar el cumplimiento de las especificaciones de los productos farmacéuticos que se manufacturan en Guatemala; de tal manera que si no cumplen con todas las especificaciones, no deben ser registradas, o deben ser retiradas del mercado aunque el registro esté vigente.

12. REFERENCIAS

1. Jiménez F. et.al. ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS II. Universidad Nacional de Colombia. Facultad de ciencias. Departamento de farmacia. Pg. 1,2,15,17,18,26,122 y 123.
2. The United States Pharmacopeia. Tweny tree revision Mack Publishinh Company. USA. 1995. Pg. 1187,427,428 y 1381.
3. American medical asociación. Drug Evaluation. 6ta. edición. Milwaukee, USA. Copyright 1991. Pg 1961-1962
4. Historia sobre el desarrollo de medicamento y su concepto de estabilidad. Folleto OFM Sc Luisa Fernanda Ponce D'León. Profesora asistente área de farmacotécnia Depto farmacia. Facultad de ciencias Universidad Nacional de Colombia.
5. Remington. Farmacia: 17a ed. Easton-pensylvania. Mack publisching Co. 1987. VIII-2723 Pg 629-715.
6. Calderón Márquez, NC. "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). 1995.

7. Chinchilla y Chinchilla, ME. "Estudio comparativo de la estabilidad de la penicilina G sódica y penicilina G benzatínica, liofilizados estériles envasados en recipientes de polipropileno 3200 Hx y en frasco de vidrio tipo II." Guatemala: Universidad de San Carlos. (Tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 1991.
8. Sapón Choz, AP: "Estudios 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.
9. Tello López, BJ: "Estabilidad acelerada de Dicloxacilina 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.
10. Chew Martínez, HR: "Evaluación de la calidad de polvos en sobres a base de ácido acetil salicílico." Guatemala: Universidad de San Carlos. (Tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 1996.
11. Welsh O.H., J. Et.al. DRUG INFORMATION. American Society of Hospital Pharmacists. Copyright 1990. pg 716-718.

RECEBIDO
Biblioteca

MAIA

12. Goodman L, Gilman A. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 6a. ed. México; Interamericana, 1986. Pg. 256-265.
13. Colombo B. Control of Physical properties in pharmaceutical forms. 1a. ed, Organizzazione editoriales farmaceutica, italia, 1976.
14. The United States Pharmacopia. Twenty second revisión Mack Publishing Company. USA. 1991. Pg. 111-117.
15. The United States Pharmacopia. Twenty first revisión Mack Publishing Company. USA. 1991. Pg. 76-79.
16. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. ta ed. México, 1192. Pg. 59-61,105,106,1988-1990.
17. Brithish pharmacopeia. Medicines Comission. England, 1993. Pg. 691.
18. Farmacopea Internacional. 3ra. ed. Volumen 2. Normas de Calidad. Organización Mundial de la Salud. 1983. Pg. 21,22,31,32.
19. The United States Pharmacopeia USP XX, NF-XV. 21a. ed Washington: USA INC., 1985 pg 1453

20. Conors. Kenneth A., Amidon, Gordon L.; Kennon. Lloyd. Chemical stability of Pharmaceuticals. A. Handbook for Pharmacists. John Wiley and Sons. USA. 1979
21. Villafuerte Robles, Leopoldo. Diseño de Medicamentos en la Industria farmacéutica. Cosmet-Encb-Ipn. México 1984.
22. Asociación Farmacéutica Politécnica. Diseño de Fármacos y Formas Farmacéuticas. Instituto politécnico Nacional. México 1986.
23. PATH condom QA methodology. WHO.SER.CDD.85.8, section 9.1.3.
24. Lachman L. et. al. THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY. 2a. edición. Lea and Febiger. USA. pg 35-38, 53-54.
25. F, Jimenez et. al. CONCEPTOS BASICOS SOBRE ESTABILIDAD. Universidad de Colombia. Facultad de ciencias Depto de Farmacia. pg. 2,3,7,37-38,86-93,118,127,133.
26. Caneda R. Ducilos S. CINETICA QUIMICA. OEA. Washington 1978. pg 3,5-8,11,35
27. Irving. Antillon LR. Estudios de Técnicas para el Control de la Calidad de los Productos Elaborados por la Droguería Nacional. Universidad de San Carlos. Guatemala. 1976 pg 13-20.

13. ANEXOS.

GENERALIDADES:

Cinética de reacción para un solo reactivo de orden n:

Por medio de la cinética, se define el modelo matemático que describe cuantitativamente el proceso y para inferir información útil para el uso del medicamento como tiempo de vida útil, tiempo de vida media, energía de activación.

Método de integración:

Consiste en integrar la expresión diferencial de la velocidad de reacción $V = d[A]/dt = K[A]^n$, para obtener la ecuación cinética que relacione concentración y tiempo.

Cuando una sustancia A sufre transformación en un proceso de orden n, la expresión de velocidad de reacción es: (19,18)

$$d(A)/dt = K(A)^n \quad \text{Ec. (1)}$$

Reordenar e integrar:

$$\int - (A)^{-n} d(A) = K \int dt$$

$$- \int_{(A_0)}^{(A)} (A)^{-n} d(A) = K \int_0^t dt \quad \text{Ec. (2)}$$

Donde: (A_0) : Concentración de A a un tiempo inicial

(A) : Constante de velocidad de reacción

n : Constante de orden de reacción

K : Constante de velocidad de reacción

Al resolver la Ec. (2) con la forma $U^n dU = U^{n+1}/n+1$ (13)

$$[1/n-1][A]^{1-n} - [A_0]^{1-n} = Kt \quad \text{Ec. (3)}$$

La Ec. (3) es una expresión que indica como varia la concentración de A a lo largo del tiempo para una reacción de orden "n" (12).

Si el orden se hace $n=2$, Ec. (3) queda:

$$Kt = [A]^{-1} - [A_0]^{-1} \quad \text{Ec. (4)}$$

Si $[A] = C$ y $[A_0] = C_0$. Entonces la Ec. (4) queda de la forma como se encuentra comúnmente:

$$K = (1/C - 1/C_0)/t \quad \text{Ec. (5)}$$

Para una reacción de orden 1, al sustituir $n=1$ en Ec (3) presenta como resultado una indeterminación, pues el denominador del primer miembro será 0. Por lo que es necesario operar con la expresión de Ec (1), la cual para $n=1$ toma la forma:

$$-d[A]/dt = K[A] \quad \text{Ec. (6)}$$

Reordenar e integrar Ec. (6)

$$\int_{[A_0]}^{[A]} d(A)/(A) = K \int_0^t dt \quad \text{Ec. (7)}$$

Resolver Ec (7) con la forma:

$$dU/U = \ln U \quad (13)$$

De donde se obtiene:

$$Kt = \ln [[A_0]/[A]] \quad \text{Ec. (8)}$$

Si $[A] = C$ & $[A_0] = C_0$, de la forma:

$$K = (\ln C_0/C)/t \quad \text{Ec. (9)}$$

ORDEN 0	ORDEN 1	ORDEN 2
$C = -Kt + C_0$	$C = C_0 e^{-Kt}$	$C = 1/(Kt + 1/C_0)$
$K = (C_0 - C)/t$	$K = [\ln(C_0) - \ln(C)]/t$	$K = (1/C - 1/C_0)/t$
$t = (C_0 - C)/K$	$t = [\ln(C_0) - \ln(C)]/K$	$t = (1/C - 1/C_0)/K$
$C_0 = C + Kt$	$C_0 = C e^{Kt}$	$C = 1/(1/C_0 - Kt)$

INFLUENCIA DE LA TEMPERATURA SOBRE LA DEGRADACIÓN.

Es necesario evaluar esta dependencia en la formulación de productos farmacéuticos. Esto permite la predicción de la estabilidad del producto a temperatura de almacenamiento a partir de datos obtenidos bajo condiciones exageradas. El método más adecuado para expresar la influencia de la temperatura sobre la velocidad de reacción es el propuesto por Arrhenius, la cual expresa una relación exponencial con la energía de activación y la temperatura así:

$$K = A e^{-E_a/RT} \quad \text{Ec. (15)}$$

Donde: K = constante de velocidad de reacción.

R = Constante de los gases (1.987 cal. grado⁻¹ mol⁻¹).

T = Temperatura absoluta

A = Factor de frecuencia

Aplicar logaritmos a la Ec (15)

$$\ln K = \ln A - E_a/RT \quad \text{Ec. (16)}$$

Convertir en logaritmos de base diez y reordenar términos:

La Ec (16) queda así:

$$\text{Log } K = -E_a/2.303 R 1/T + \text{Log } A \quad \text{Ec. (17) (19,20,21)}$$

Los polvos solubles se dispersan fácilmente cuando se mezclan con líquidos acuosos y forman una solución usualmente destinada para uso oral o tópico para administración parenteral.

Ventajas y Desventajas:

Entre las ventajas de esta forma farmacéutica están: bajo costo del producto, uso popular, fácil absorción facilidad de administración, flexibilidad, estabilidad, actividad y versatilidad posológica.

Entre las desventajas tenemos: empaque inadecuado errores en dosificación, da problemas de posología.

Características de la Forma Farmacéutica:

Caja de 20 sobres, con polvo fino cristalino de color blanco, olor característico con un peso neto de 2.00 +/- 0.10 grs. Generalmente los sobres son de material simple, de celofán, de papel polilaminados.

Propiedades Fisicoquímicas del Ácido Acetil Salicílico:

Cristales normalmente en forma de agujas de color blanco o polvo cristalino de color blanco, inodoro ó con un ligero olor. Estable al aire seco; en aire húmedo se hidroliza gradualmente a ácido acético y ácido salicílico. Poco soluble en agua; fácilmente soluble en alcohol, soluble en cloroformo y éter.

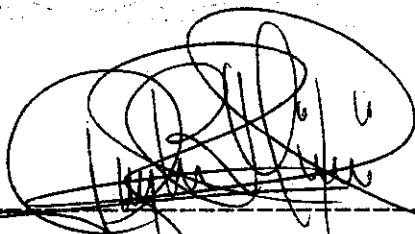
Con solución de Cloruro Férrico forma intensa coloración violeta.

Fórmula Empírica: $C_9H_8O_4$

Fórmula Molecular: 180.16

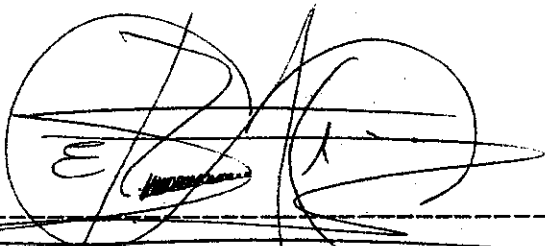
Temperatura de Fusión: 143°C

pH: 3.5 (24)



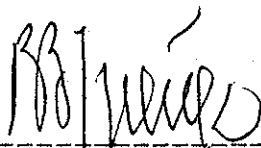
Br. Douglas Rafael Moreira Pereira

Autor



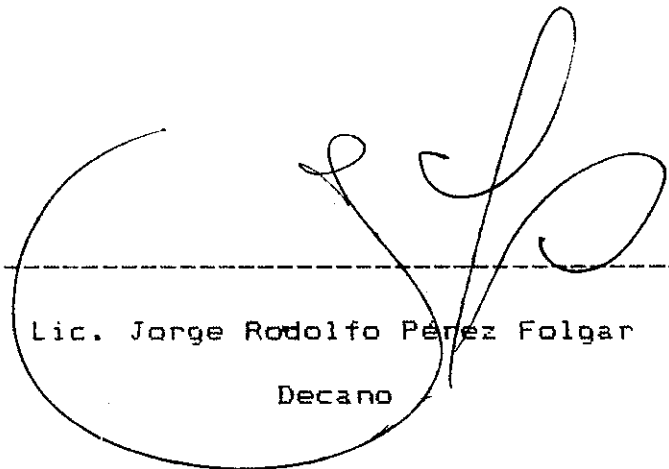
Lic. Elfego Rolando López

Asesor



Lic. Beatriz Batrez de Jiménez

Directora



Lic. Jorge Rodolfo Pérez Folgar

Decano

21. Han sentido antojo/s durante el embarazo?
si _____ no _____

22. (SI) Qué alimentos?

23. Se les han cumplido sus antojos?
si _____ no _____

24. Si no se les cumplieran, qué pasaría?

25. Inmediatamente después del parto la madre puede comer?
si _____ no _____

26. (SI), cuáles alimentos y por qué?

27. (NO), por qué no?

28. A los cuántos días después del parto la madre puede comer normalmente?

LACTANCIA

29.Cuál es el tiempo de comida en los que ustedes comen mejor? desayuno ___ almuerzo ___
comida ___

30. Por qué?

31. Durante la lactancia la alimentación de la mujer debe ser igual o diferente que cuando no se
está dando de mamar? si _____ no _____ Por qué?