

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE INGENIERIA**



**ESTUDIO DE LA DEGRADACIÓN ACELERADA DEL
ÁCIDO ASCÓRBICO POR EFECTO DE LA
TEMPERATURA EN TABLETAS QUE COMERCIALIZA
LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA NACIONAL**

TESIS

**PRESENTADA A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE INGENIERÍA**

POR

BRENDA PRISCILA HERNÁNDEZ FOLGAR

**AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE
INGENIERA QUÍMICA**

GUATEMALA, MARZO 1999.

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

Cumpliendo con los preceptos que establece la ley de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración mi trabajo de tesis titulado:

**ESTUDIO DE LA DEGRADACIÓN ACELERADA DEL
ÁCIDO ASCÓRBICO POR EFECTO DE LA
TEMPERATURA EN TABLETAS QUE COMERCIALIZA
LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA NACIONAL**

Tema que me fuera asignado por la Dirección de la Escuela de Ingeniería Química, con fecha 15 de junio de 1998.



Brenda Priscila Hernández Folgar.

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE INGENIERIA**



MIEMBROS DE JUNTA DIRECTIVA

DECANO	Ing. Herbert René Miranda Barrios.
VOCAL 1°	Ing. José Francisco Gómez Rivera.
VOCAL 2°	Ing. Carlos Humberto Pérez Rodríguez.
VOCAL 3°	Ing. Jorge Benjamín Gutiérrez Quintana.
VOCAL 4°	Br. Dimas Alfredo Carranza Barrera.
VOCAL 5°	Br. José Enrique López Barrios.
SECRETARIA	Inga. Gilda Marina Castellanos de Illescas.

**TRIBUNAL QUE PRACTICO EL EXAMEN
GENERAL PRIVADO**

DECANO	Ing. Herbert René Miranda Barrios.
EXAMINADOR	Ing. Rodolfo R. Espinosa Smith.
EXAMINADOR	Ing. Williams G. Alvarez Mejia.
EXAMINADOR	Ing. Jose Antonio del Cid Pacheco.
SECRETARIA	Inga. Gilda Marina Castellanos de Illescas.

ACTO QUE DEDICO

A DIOS :

Por ser mi gran maestro, por iluminarme, darme fe y confianza. Este triunfo es para ti.

A JESÚS :

Por ser mi guía y mi amigo fiel, por estar siempre a mi lado y ayudarme en la culminación de esta meta.

A LA VIRGEN MARÍA :

Por ser intercesora ante Jesús, por tu bondad y misericordia.

ACTO QUE DEDICO

A mis padres:

Lic. Ricardo Hernández Bobadilla.

Sonia Magaly Folgar Castellanos de Hernández,
por tu gran amor, apoyo, sacrificios y darme
confianza para alcanzar este triunfo.

A mis hermanos:

Fernando Estuardo (+) , Licda. Sonia Verónica y
Dr. Ricardo Hernández Folgar , por su apoyo
incondicional y ser mis sinceros amigos.

A mi familia en general

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor de tesis:

Ing. Qco. César A. García G.; por su valiosa colaboración y apoyo que hicieron posible la realización del presente trabajo de tesis.

A mi revisor de tesis:

Dr. Adolfo Gramajo Antonio por su gran apoyo y guía en la revisión del presente trabajo de tesis.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala

A la Facultad de Ingeniería

A la Escuela de Ingeniería Química

Al personal del laboratorio de microbiología:

Por su valiosa colaboración al permitirme llevar a cabo el trabajo experimental de la presente tesis.



FACULTAD DE INGENIERIA

Guatemala, 23 de octubre de 1998.

Ing. Julio Chavez
Director de Escuela de Ingeniería Química
Facultad de Ingeniería
Presente.

Estimado Ingeniero:

Atentamente me dirijo a usted deseándole éxitos en sus actividades diarias ; por medio de la presente me permito hacer de su conocimiento que la estudiante universitaria Brenda Priscila Hernández Folgar , presentó su informe final de tesis titulado "ESTUDIO DE LA DEGRADACIÓN ACELERADA DEL ÁCIDO ASCÓRBICO POR EFECTO DE LA TEMPERATURA EN TABLETAS QUE COMERCIALIZA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA NACIONAL" ; no encontrándose ningún inconveniente ya que llena los requisitos de importancia que requiere la presente investigación ; por lo que firmo conforme y satisfecho.

Sin otro particular, me suscribo de usted ;

Atentamente,


Ing. César A. García G.
FACULTAD DE INGENIERIA
Asesor de Tesis.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS
DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERIA

Guatemala, 9 de noviembre de 1,998.

Ingeniero
Julio Chávez Montúfar
Director Escuela Ingeniería Química
Facultad de Ingeniería
Presente.

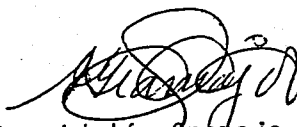
Estimado Ingeniero Chávez.

Por medio de la presente, hago de su conocimiento que he revisado el Informe Final de Tesis de la estudiante BRENDA PRICILA HERNANDEZ FOLGAR, titulado: ESTUDIO DE LA DEGRADACION ACELERADA DEL ACIDO ASCORBICO POR EFECTO DE LA TEMPERATURA EN TABLETAS QUE COMERCIALIZA LA INDUSTRIA FARMACEUTICA NACIONAL, dejo constancia de aprobación para proceder a la autorización del respectivo trabajo.

Agradeciéndole la atención que se sirva dar a la presente, le saluda.

Atentamente,

ID Y ENSEÑAD A TODOS

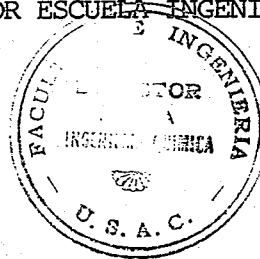

Dr. Adolfo Granajo Antonio
REVISOR



FACULTAD DE INGENIERIA

El Director de la Escuela de Ingeniería Química, Ingeniero Otto Raúl de León de Paz, después de conocer el dictamen del Asesor con el Visto Bueno del Jefe de Departamento, al trabajo de Tesis de la estudiante Brenda Priscila Hernández Folgar, titulado: ESTUDIO DE LA DEGRADACION ACELERADA DEL ACIDO ASCORBICO POR EFECTO DE LA TEMPERATURA EN TABLETAS QUE COMERCIALIZA LA INDUSTRIA FARMACEUTICA NACIONAL, procede a la autorización del mismo.


Ing. Otto Raúl de León de Paz
DIRECTOR ESCUELA INGENIERIA QUIMICA



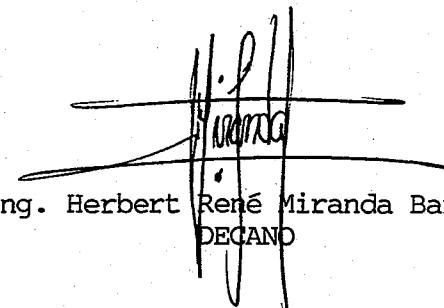
Guatemala, 2 de marzo de 1,999.

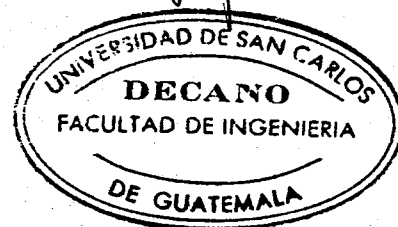


FACULTAD DE INGENIERIA

El Decano de la Facultad de Ingeniería, luego de conocer la autorización por parte del Director de la Escuela de Ingeniería Química, al trabajo de Tesis titulado: **ESTUDIO DE LA DEGRADACION ACELERADA DEL ACIDO ASCORBICO POR EFECTO DE LA TEMPERATURA EN TABLETAS QUE COMERCIALIZA LA INDUSTRIA FARMACEUTICA NACIONAL** de la estudiante **Brenda Priscila Hernández Folgar**, procede a la autorización para la impresión de la misma.

IMPRIMASE:


Ing. Herbert René Miranda Barrios
DECANO



Guatemala, 2 de marzo de 1,999.

ÍNDICE GENERAL

	Página
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	v
LISTA DE SÍMBOLOS	ix
GLOSARIO	x
RESUMEN	xi
INTRODUCCIÓN	xiii
1. ANTECEDENTES	1
2. MARCO TEÓRICO	6
2.1 Estabilidad	6
2.1.1 Permanencia	6
2.1.2 Fecha de expiración	6
2.1.3 Periodo de vida útil	7
2.2 Criterios y tipos de Estabilidad	7
2.2.1 Estabilidad química	7
2.2.2 Estabilidad física	7
2.2.3 Estabilidad microbiológica	8
2.2.4 Estabilidad terapéutica	8
2.2.5 Estabilidad toxicológica	8
2.3 Causas de inestabilidad en un producto	8
2.3.1 Incompatibilidad	9
2.3.1.1 Incompatibilidad física	9
2.3.1.2 Incompatibilidad química	10
2.3.1.3 Incompatibilidad terapéutica	10

2.3.2	Óxido -reducción	10
2.3.3	Hidrólisis	11
2.3.4	Racemización	12
2.3.5	Fotoquímica	12
2.4	Elementos básicos de cinética y estabilidad.	13
2.4.1	Mecanismo de reacción	13
2.4.2	Velocidad de reacción	13
2.4.3	Limitación de la velocidad de reacción	14
2.4.4	Molecularidad	14
2.4.5	Orden de la reacción	14
2.4.6	Ecuaciones de velocidad por el método de integración	15
2.4.6.1	Ecuación de orden cero	15
2.4.6.2	Ecuación de orden uno	15
2.4.6.3	Ecuación de orden dos	16
2.4.6.3.1	Ecuación de orden 2 (1er. caso)	16
2.4.6.3.2	Ecuación de orden 2 (2do. caso)	16
2.4.6.4	Ecuación de orden n.	17
2.4.7	Resumen de ecuaciones según orden cinético	17
2.4.8	Resumen de ecuaciones de tiempos importantes	18
2.4.9	Dimensionales de constantes de velocidad de reacción	19
2.5	Predicción del tiempo de expiracion de productos	19
2.5.1	Determinación de orden de reacción	20
2.5.2	Determinación de la constante de velocidad de reacción	20
2.5.3	Gráfica de Arrhenius y energía de activación	20
2.5.4	Determinación del tiempo de expiración	21
2.6	Tabletas farmacéuticas	21

2.6.1	Ventajas	22
2.6.2	Evidencia de inestabilidad en tabletas farmacéuticas	22
3.	METODOLOGÍA	23
3.1	Universo de trabajo	23
3.2	Recursos	23
3.2.1	Recursos humanos	23
3.2.2	Recursos materiales	24
3.2.2.1	Cristalería y equipo de laboratorio	24
3.2.2.2	Reactivos para identificación de principio activo	24
3.2.2.3	Equipo	25
3.2.2.4	Muestras	25
3.3	Diseño experimental	25
3.3.1	Procedimiento experimental	25
3.3.1.1	Análisis fisicoquímico	25
3.3.1.1.1	Análisis físico	25
3.3.1.1.1.1	Porcentaje de humedad	25
3.3.1.1.1.2	Hermeticidad de empaque	26
3.3.1.1.1.3	Apariencia visual	26
3.3.1.1.1.4	Olor y sabor	26
3.3.1.1.2	Análisis químico	26
3.3.1.1.2.1	Identificación del principio activo	26
3.3.1.1.2.2	Cuantificación del principio activo	27
3.3.2	Intervalo de análisis	27
3.4	Tratamiento estadístico de resultados	28
3.4.1	Definición de experimento	28
3.4.2	Cálculos estadísticos	29

3.4.2.1 Hipótesis estadística	29
3.4.2.2 Fórmulas estadísticas	30
4. RESULTADOS	33
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	39
CONCLUSIONES	45
RECOMENDACIONES	46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
BIBLIOGRAFÍA	49
APÉNDICE	50
ANEXOS	72

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

FIGURAS

No.	TITULO	Página
1	Concentración de ácido ascórbico versus tiempo : marca "A"	52
2	Log (k) versus 1/temperatura : marca "A"	56
3	Concentración ácido ascórbico versus tiempo; marca "B"	58
4	Log (k) versus 1/temperatura: marca "B"	62
5	Concentración ácido ascórbico versus tiempo: marca "C"	64
6	Log (k) versus 1/temperatura: marca "C"	68
7	Tiempo de expiración vrs. industrias farmacéuticas nacionales	69
8	Porcentaje de industrias que cumplen con fecha de expiración	70
9.	Agentes causantes de inestabilidad en fármacos	73
10.	Clasificación de los tipos de reacciones.	74

TABLAS

No.	Título	Página
I	Resumen de ecuaciones según orden cinético	18
II	Resumen de tiempos importantes según orden cinético.	19
III	Tabla de intervalo de análisis fisicoquímico.	28
IV	Tabla de valores de concentración inicial	29
V	Tabla de resultados experimentales del tiempo de vida útil de las tabletas de ácido ascórbico para cada industria farmacéutica nacional.	35
VI	Tabla de resultados de la evaluación inicial de características fisicoquímicas para la marca "A"	36
VII	Tabla de resultados de la evaluación inicial de características fisicoquímicas para la marca "B"	37
VIII	Tabla de resultados de la evaluación inicial de características fisicoquímicas para la marca "C"	38
IX	Cuantificación de la concentración del ácido ascórbico a diferentes tiempo y temperaturas para la marca "A".	51
X	Tabla de resultados numéricos para la determinación del orden cinético de la reacción de degradación para la temperatura de 37 °C para la marca "A".	53
XI	Tabla de resultados numéricos para la determinación del orden cinético de la reacción de degradación para la temperatura de 45 °C para la marca "A".	53

XII	Tabla de resultados numéricos para la determinación del orden cinético de la reacción de degradación para temperaturas de: 60 °C para la marca "A".	54
XIII	Tabla de resultados numéricos para la determinación del orden cinético de la reacción de degradación para temperaturas de: 25 °C para la marca "A".	54
XIV	Tabla de resultados numéricos para la determinación del modelo de Arrhenius y constante de velocidad de degradación a 25 °C para la marca "A".	55
XV	Cuantificación de la concentración del ácido ascórbico a diferentes tiempo y temperaturas para la marca "B".	57
XVI	Tabla de resultados numéricos para la determinación del orden cinético de la reacción de degradación para la temperatura de 37 °C para la marca "B".	59
XVII	Tabla de resultados numéricos para la determinación del orden cinético de la reacción de degradación para temperaturas de: 45 °C para la marca "B".	59
XVIII	Tabla de resultados numéricos para la determinación del orden cinético de la reacción de degradación para temperaturas de: 60 °C para la marca "B".	60
XIX	Tabla de resultados numéricos para la determinación del orden cinético de la reacción de degradación para temperaturas de: 25 °C para la marca "B".	60
XX	Tabla de resultados numéricos para la determinación del modelo de Arrhenius y constante de velocidad de degradación a 25 °C : marca B	61

XXI	Cuantificación de la concentración del ácido ascórbico a diferentes tiempo y temperaturas para la marca "C".	63
XXII	Tabla de resultados numéricos para la determinación del orden cinético de la reacción de degradación para la temperatura de 37 °C de la marca "C".	65
XXIII	Tabla de resultados numéricos para la determinación del orden cinético de la reacción de degradación para la temperatura de 45 °C de la marca "C".	65
XXIV	Tabla de resultados numéricos para la determinación del orden cinético de la reacción de degradación para la temperatura de 60 °C de la marca "C".	66
XXV	Tabla de resultados numéricos para la determinación del orden cinético de la reacción de degradación para la temperatura de 25 °C de la marca "C".	66
XXVI	Tabla de resultados numéricos para la determinación del modelo de Arrhenius y constante de velocidad de degradación a 25 °C para la marca "C".	67
XXVII	Tabla de comparación de la energía de activación, constante de velocidad de degradación y su influencia en el tiempo de vida útil.	71

LISTA DE SÍMBOLOS

k	Constante de velocidad de reacción.
pH	Hidrógenos potenciales.
t	Tiempo de reacción.
C_o	Concentración inicial.
C_f	Concentración final.
dC	Variación de concentración.
E_a	Energía de activación.
R	Constante de los gases.
T	Temperatura.
Σ	Sumatoria
v	Grados de libertad.

GLOSARIO

Cinética química	Área de la química relacionada con las velocidades o rapidez, a las cuales se llevan a cabo las reacciones químicas.
Constante de velocidad	Constante de proporcionalidad entre la velocidad de reacción y las concentraciones de los reactivos.
Estabilidad	Propiedad de una forma farmacéutica que se encuentra en un material de empaque, para mantener entre límites especificados, durante el tiempo de almacenamiento y uso, las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas que tenía en el momento de ser fabricada.
Estudio de estabilidad, acelerado	Serie de pruebas y/o ensayos que permiten evidenciar en muy corto tiempo cualquier manifestación de inestabilidad y pronosticar o establecer la vida útil.
Periodo de vida útil	Tiempo en que se espera que un producto después de su fabricación permanezca dentro de las especificaciones aprobadas.
Permanencia	En cuanto a las propiedades de cada componente deben persistir durante el periodo de observación.
Reactivo	Sustancia de las que se parte en una reacción química.
Soluto	Sustancia presente en menor cantidad en una disolución.

RESUMEN

Las industrias farmacéuticas garantizan, mediante la fecha de expiración declarada, que el producto mantendrá sus características y propiedades homogéneas para asegurar la eficacia clínica y la inocuidad de la formulación durante el tiempo de vida útil que se le anticipa; sin embargo, pueden presentarse alteraciones o cambios tan evidentes luego de cierto tiempo que hacen que el producto caduque antes de lo previsto.

Por tal razón, el objetivo principal de la presente tesis es evaluar, en tres industrias farmacéuticas nacionales que producen tabletas de ácido ascórbico (vitamina C), si efectivamente cumplen con el período de vida útil reportado o bien, si descienden del nivel de potencia mínimo aceptable para considerarlas vigentes.

Para el efecto se sometieron las muestras a un estudio de estabilidad química acelerado bajo el cual se indujo al producto a degradarse en corto tiempo, almacenándolas a cuatro distintas temperaturas (37 °C, 45°C, 60°C y temperatura ambiente 25 °C) con el fin de evidenciar de forma rápida cualquier manifestación de inestabilidad y contar con un conjunto de patrones de velocidad de descomposición del principio activo por efecto del tiempo y la temperatura; determinando así la cinética que siguió el proceso degradativo mediante análisis de regresión lineal, que para el estudio se ajustó a una reacción de orden uno. También se obtuvo constantes de velocidad de degradación para cada temperatura que luego se relacionaron con el modelo de Arrhenius para encontrar por extrapolación la constante de velocidad que se

tendría a condiciones ambientales. A partir de este resultado se logró predecir la vida útil del producto a condiciones de degradación natural (25 °C).

Los resultados obtenidos reflejaron que un 67 % de las industrias farmacéuticas nacionales analizadas, cumplen y sobrepasan los límites de caducidad declarados en la etiqueta, y el resto no alcanza a contener la potencia mínima efectiva, pues expiran 7 meses antes de lo indicado, evidenciando la poca calidad y garantía que ofrecen al consumidor.

INTRODUCCIÓN

Cuando un producto farmacéutico se desea comercializar es necesario, previamente, someterlo a pruebas de conservación durante largo tiempo a temperatura ambiente o a la temperatura a la que se almacenará frecuentemente antes de su uso definitivo con el fin de observar cualquier manifestación de inestabilidad y determinar durante cuánto tiempo el producto se encuentra dentro de límites específicos en cuanto a sus características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas que tenía al momento de ser fabricado, o el tiempo en que mantiene su actividad química o biológica en un nivel mínimo aceptable del 90 % de la potencia rotulada (1); es decir, lograr establecer el período de estabilidad o de vida útil del mismo.

Sin embargo, para evitar esta demora en la evaluación de las características de calidad y reducir costos de oportunidad, el fabricante trata de predecir el tiempo de vida útil que se tendría a condiciones de temperatura ambiente o de conservación real, sometiendo al producto a situaciones de estrés o condiciones drásticas bajo las cuales se requiere inducir al mismo a que se degrade en corto tiempo y obtener así, datos de velocidad de descomposición del principio activo a partir de temperaturas elevadas, para luego relacionarlo con el clásico modelo de Arrhenius y pronosticar a partir de éste, el período de estabilidad a temperatura ambiente (1).

Como se sabe, el ácido ascórbico o vitamina C es un producto vitamínico de amplio consumo en Guatemala y como tal es sensible a degradarse fácilmente si se presentan las condiciones propicias, por lo que puede no llegar a alcanzar los límites de caducidad previstos por el fabricante.

Por tal razón, la presente tesis tiene como principal objetivo investigar tres industrias farmacéuticas nacionales que producen tabletas de ácido ascórbico y que se distribuyen en la ciudad capital, con el fin de determinar mediante un estudio de estabilidad química acelerado si las mismas cumplen con el tiempo de expiración que declaran en su etiqueta y ser al mismo tiempo un valioso recurso docente en la aplicación de los principios de cinética de los procesos químicos.

1. ANTECEDENTES

En la antigüedad, la estabilidad de un producto era considerada tan solo desde un punto cualitativo y éste se consideraba estable mientras que no se presentara un cambio detectable por los sentidos, como cambios de olor, color, sabor, consistencia, formación de precipitado, el desarrollo y crecimiento de microorganismos o la evolución de gas; sin embargo, cuando de productos se trata, la experiencia muestra que ningún producto o sus elementos precursores son estables en un sentido estricto (2, 3).

Se puede decir que la estabilidad es la propiedad de un producto, 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 al momento de ser fabricado (1).

Un estudio de estabilidad se refiere a la serie de pruebas y/o ensayos que permiten pronosticar o establecer el tiempo de vida útil del producto (3). 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 (1).

Según la Farmacopea de los Estados Unidos el nivel de potencia mínima de una droga debe ser del 90% de su concentración original para considerarse estable o vigente el mismo, siempre y cuando la toxicidad de éste no quede aumentada a causa de los productos de descomposición. (1,3).

La estabilidad de los preparados químicos ha adquirido mayor importancia cada vez en los últimos decenios. Tiene esto su fundamento en la creciente incorporación de sustancias o principios activos de alta actividad, pero frecuentemente inestables; así como la gran producción industrial de productos acabados, que deben presentar una estabilidad satisfactoria para garantizar su almacenamiento y acondicionamiento en las diversas fases de su comercialización. No obstante, los procedimientos de análisis de que se dispone en la actualidad han colaborado esencialmente en este punto haciendo más rigurosos los criterios de estabilidad y estableciendo a mayor nivel los requisitos de estabilidad (1).

Independientemente del carácter del proceso de descomposición o de degradación de un curso (alteraciones químicas, físicas y microbiológicas) es importante determinar durante cuanto tiempo cumple el producto con los requisitos prescritos, bajo determinadas condiciones ambientales. Para investigar la estabilidad de los preparados farmacéuticos, se utilizan dos métodos: 1) Ensayo de estabilidad a largo plazo o de envejecimiento natural y 2) Ensayo de estabilidad a corto plazo o acelerado.

En el primero, el producto se conserva durante el período que interese y bajo condiciones de almacenamiento convencionales e ideales (temperatura, luz, aire, humedad) en un almacén climatizado. A periodos de tiempo adecuados y al concluir el ensayo, se determina el contenido de la sustancia activa del producto, o su actividad, y se controla su contenido microbiano y su estado organoléptico con la ayuda de métodos físicos correspondientes.

Este procedimiento requiere mucho tiempo y generalmente no permite formular conclusiones sobre la forma de producirse la degradación. Utilizando los datos al cabo

de un año de almacenamiento puede hacerse extrapolación para un pronóstico de estabilidad previsible en cinco años.

Respecto al segundo método, desde 1950 aproximadamente se utilizan ensayos acelerados de estabilidad, especialmente los basados en el efecto de sobre carga térmica así mismo se han utilizado provechosamente con este fin las leyes de cinética de las reacciones, estudiándose a la vez los procesos de degradación a temperaturas mayores que la temperatura ambiente, extrapolándose luego a las temperaturas habituales de estabilidad (1, 4).

Muchos productos pueden ser sensibles a la temperatura y degradarse cuando esta aumenta o el calentamiento es muy prolongado, tal es el caso de los materiales farmacéuticos, ya que la cantidad de degradación es una función de la temperatura y el tiempo (6). Dicho comportamiento puede ser utilizado beneficiosamente para predecir el tiempo de vida útil de un producto ya que se pueden hacer predicciones satisfactorias de la vida de almacenamiento para temperaturas más bajas empleando el clásico modelo de Arrhenius con los datos obtenidos a temperaturas más altas (1).

Los estudios de envejecimiento acelerado también llamados de corto plazo o de envejecimiento forzado tienen dos objetivos fundamentales, el primero, evidenciar en muy corto tiempo cualquier manifestación de inestabilidad. El segundo, para establecer la vida útil tentativa para un producto, con el fin de reducir los costos de oportunidad del producto. Así también la fecha de expiración es una aplicación e interpretación directa del conocimiento obtenido con el estudio de estabilidad (7).

En Guatemala, en 1989 el ingeniero químico Julio Segura realiza su trabajo de tesis titulado El efecto del tiempo en la estabilidad de la potencia del ácido ascórbico

y compuestos del hierro en productos multivitamínicos de la industria farmacéutica guatemalteca. En dicha tesis realiza un estudio de estabilidad a largo plazo o envejecimiento natural, analiza el grado de degradación de estos compuestos en marcas nacionales e internacionales durante 9 meses. Determinó que el tiempo de vida útil para la concentración de hierro y ácido ascórbico que ofrecen los productos multivitamínicos nacionales no se cumple, pues estos expiran un año antes de la fecha indicada (8).

También, en 1993, el ingeniero químico Erick Tello realiza su trabajo de tesis titulado Estudio de estabilidad del acetaminofen en elixir y en tabletas de compañías transnacionales que se comercializan en Guatemala. El autor concluye que los laboratorios farmacéuticos transnacionales estudiados que operan y comercializan su producto de acetaminofen en Guatemala, cumplen con las normas USP de contenido, garantizando un producto de calidad al consumidor, durante el tiempo de vida útil o fecha de expiración impresa (9).

Así, la realización de estudios de estabilidad con la consiguiente aplicación de la fecha de expiración para los productos farmacéuticos, es un intento encaminado a prever el tiempo aproximado en que la probabilidad de que ocurra un acontecimiento perjudicial alcanza un nivel intolerable. Esta estimación está sujeta al error tipo 1 o alfa usual (fijar la fecha de expiración demasiado temprano para que el producto sea destruido o devuelto al fabricante mucho antes de lo que en realidad es necesario) y al error tipo 2 o beta (fijar la fecha demasiado tarde para que el acontecimiento nocivo ocurra en una proporción inaceptablemente grande de casos). Así, el fabricante tiene la obligación de definir con claridad y sucintamente el método para determinar el grado de cambio que ocurre en una fórmula y el enfoque cinético que ha de usar para hacer la predicción del tiempo de almacenamiento. Para la seguridad del consumidor se acepta un error de tipo 1 pero no de tipo 2 (1).

En Guatemala, en la actualidad se rige en las exigencias de estudios de estabilidad para la asignación de fechas de vencimiento establecidas por organismos oficiales y exigidas por las Normas de las Buenas Prácticas de Manufactura y FDA. Todos estos documentos exigen estos estudios de estabilidad para determinar el tiempo de vida útil de los productos (10).

Como se sabe la vitamina C o ácido ascórbico es una vitamina hidrosoluble que abunda en los vegetales tales como; papa, tomate, repollo verde, perejil, pimientos verdes, brócoli y especialmente en frutas cítricas como la naranja, limón y pomelo, como también en algunos órganos animales. Esta vitamina es necesaria para la prevención o tratamiento de la enfermedad de escorbuto, debida a la deficiencia de la misma e importante en mejorar la absorción del hierro (11). El ácido ascórbico es un compuesto cristalino, blanco, tiene un tipo estructural de carbohidrato, de 6 carbonos, y sus propiedades ácidas se deben al grupo hidróxilo enólico en el carbono 3, teniendo un pH de alrededor de 2.7, posee un anillo lactónico y 2 carbonos asimétricos en las posiciones 4 y 5, por lo que tiene actividad óptica. Únicamente la forma L es biológicamente activa, responsable de la actividad antiescorbútica. La vitamina C es usada también, como antioxidante para estabilizar productos farmacéuticos que experimentan reacciones en cadena mediadas por radicales libres.

En la naturaleza se encuentra en la forma reducida y oxidada (ácido dehidroascórbico). En los sistemas biológicos se encuentran en estado de equilibrio reversible y ambas tienen la misma actividad biológica (12).

De los múltiples preparados que existen en Guatemala de las tabletas de ácido ascórbico (vitamina C) no se encuentran trabajos de tesis de la degradación acelerada efectuados hasta el momento sobre este producto; por lo que este trabajo de investigación se convierte en un valioso recurso de aplicabilidad de los principios de cinética de los procesos químicos a la estabilidad de los productos.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Estabilidad

Generalmente se define la estabilidad como una propiedad de una forma farmacéutica que se encuentra en un determinado material de empaque, para mantener entre límites específicos, durante el tiempo de almacenamiento y uso, las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas que tenía en el momento de ser fabricada (1).

Asimismo, un estudio de estabilidad acelerado se define como la serie de pruebas y/o ensayos que permiten evidenciar en muy corto tiempo cualquier manifestación de inestabilidad y pronosticar o establecer la vida útil. En la interpretación del concepto de la estabilidad, debe partirse del hecho que éste término lleva implícitos dos conceptos amplios:

2.1.1 Permanencia

En cuanto a las propiedades de cada componente deben persistir durante el periodo de observación.

2.1.2 Fecha de expiración

Es la fecha colocada sobre la etiqueta del contenedor inmediato de un producto, ésta señala el momento hasta el cual se espera que el producto permanezca dentro de

sus especificaciones. Si la fecha de expiración incluye solamente un mes y un año, se espera que el producto cumpla con sus especificaciones hasta el último día del mes indicado.

2.1.3 Periodo de vida útil

Es el intervalo de tiempo en que se espera que un producto después de su fabricación permanezca dentro de las especificaciones aprobadas. El periodo de vida útil es utilizado para establecer la fecha de expiración individual para cada lote (1,7).

2.2 Criterios y tipos de estabilidad

Existen varios criterios para los niveles aceptables de estabilidad y varios tipos de estabilidad:

2.2.1 Estabilidad química

Cada ingrediente activo mantiene su integridad química y su potencia especificada, dentro del lapso correspondiente.

2.2.2 Estabilidad física

Las propiedades físicas originales, incluyendo apariencia, sabor, uniformidad disolución y suspendabilidad deben mantenerse inalterables.

2.2.3 Estabilidad microbiológica

La esterilidad y resistencia al crecimiento microbiano se mantienen de acuerdo a los requerimientos especificados. Los agentes antimicrobianos presentes en la formulación mantiene su efectividad dentro del lapso establecido.

2.2.4 Estabilidad terapéutica

El efecto terapéutico se mantiene inalterable, durante el lapso correspondiente.

2.2.5 Estabilidad toxicológica

No existirá un aumento significativo en la toxicidad (3).

2.3 Causas de inestabilidad en un producto

Muchos factores inciden sobre la estabilidad de un producto, como la actividad del o los componentes activos, la interacción potencial entre los componentes activos e inactivos, el proceso de elaboración, la forma posológica, el sistema de recipiente y cierre, las condiciones ambientales durante el transporte, almacenamiento y manipulación, y el tiempo transcurrido desde la elaboración hasta el uso del producto.

El conocimiento de la estabilidad física de una fórmula es muy importante por tres razones primordiales:

- La alteración del aspecto físico, como pérdida de color o turbiedad, puede hacer que el consumidor pierda su confianza en el producto.

- Las soluciones turbias o emulsiones cortadas puede acarrear un patrón posológico disperejo.
- Toda alteración del sistema fisico puede hacer que el producto pierda su disponibilidad para el consumidor.

Las causas químicas de deterioro de las drogas o productos químicos han sido clasificadas como:

- Incompatibilidad
- Oxidación
- Reducción
- Hidrólisis
- Racemización
- Fotoquímica y otras.

2.3.1 Incompatibilidad

Entre las causas obvias de inestabilidad química figura la incompatibilidad de los diversos componentes de una formula. Aunque se dice que las reacciones indeseables entre dos o más drogas ocasionan incompatibilidad *fisica, química o terapéutica*.

2.3.1.1 Incompatibilidad fisica

Se le define como una interacción física o química entre dos o más componentes. Puede consistir en un precipitado, turbiedad o alteración de color.

2.3.1.2 Incompatibilidad química

Se le considera una reacción en la que no se produce ningún cambio visible. Puesto que no hay evidencias visibles de deterioro, este tipo de incompatibilidad debe ser reconocida por personal experimentado, en caso de que ocurra.

2.3.1.3 Incompatibilidad terapéutica

Se le ha definido como una interacción farmacológica indeseable entre dos o más componentes que conduce a : 1) potenciación de los efectos terapéuticos de los componentes, 2) destrucción de uno o más componentes ó 3) ocurrencia de una manifestación tóxica en el consumidor.

2.3.2 Óxido-reducción

La oxidación es una causa primordial de inestabilidad de los productos y a menudo, pero no siempre, interviene la adición de oxígeno o la sustracción de hidrógeno. Cuando se trata de oxígeno molecular la reacción se conoce como autooxidación porque es espontánea y ocurre con lentitud a temperatura ambiente.

Basta una cantidad muy pequeña de oxígeno para iniciar una reacción en cadena. En la práctica es fácil retirar la mayor parte del oxígeno que hay en un recipiente, pero muy difícil extraerla en su totalidad. En consecuencia, a menudo se desplaza el espacio aéreo de los recipientes con nitrógeno y dióxido de carbono para contribuir a reducir a un mínimo el deterioro de oxidación.

La velocidad de reacción es influida por la temperatura, la radiación y la presencia de un catalizador. El aumento de la temperatura acelera la oxidación. Si la

temperatura de almacenamiento de un producto se puede reducir a 0 a 5°, por lo general se puede suponer que la velocidad de la oxidación se reducirá a la mitad, por lo menos. La oxidación puede inhibirse con antioxidantes, llamados catalizadores negativos y son muy eficaces para estabilizar productos farmacéuticos que experimentan reacciones en cadena mediadas por radicales libres.

En la práctica las reacciones de reducción son mucho menos comunes que los procesos oxidativos .

2.3.3 Hidrólisis

Los productos que contienen un enlace éster o amida son propensas a la hidrólisis. La magnitud de la hidrólisis depende de la temperatura y pH de la solución. Una regla muy citada es que por cada 10 ° que sube la temperatura de almacenamiento, la reacción se duplica o se triplica, pero esto es un empirismo y no siempre es aplicable.

Cuando ocurre hidrólisis, la concentración del componente activo disminuye y la concentración de los productos de la descomposición aumenta. Es obvio que la cantidad de agua que hay puede influir mucho sobre la velocidad de reacción hidrolítica. Cuando la reacción ocurre con bastante rapidez en agua, a veces se puede apelar a otros disolventes.

Para retardar la hidrólisis se puede modificar la estructura química. En general, como sólo se hidroliza la fracción de la droga que esta en solución, se puede estabilizar un compuesto reduciendo su solubilidad. Esto se puede hacer agregando diversos sustituyentes a la cadena alquilo o acilo de los ésteres alifáticos o aromáticos o al anillo de un éster aromático. En algunos casos las sales o ésteres menos solubles del

compuesto original contribuyen a estabilizar el producto. Para estabilizar drogas también puede usarse tensioactivos.

2.3.4 Racemización

La racemización o la acción o proceso de pasar de un compuesto ópticamente activo a un compuesto racémico o mezcla ópticamente inactiva de las respectivas formas dextrogira (d) y levogira (l) es un factor primordial en estabilidad química. Muchas veces la forma "l" posee mayor actividad farmacológica que la "d". En general, la racemización sigue una cinética de primer orden y depende de la temperatura, del disolvente, del catalizador y de la presencia o no de luz. La racemización depende del enlace del grupo funcional con el átomo de carbono asimétrico y los grupos aromáticos tienden a acelerar el proceso.

2.3.5 Fotoquímica

La degradación fotolítica puede ser un factor limitante de importancia en la estabilidad de productos químicos. Una droga puede ser afectada químicamente por la radiación de una determinada longitud de onda solo:

- si absorbe radiación a esa longitud de onda y
- si la energía excede un umbral.

La radiación ultravioleta, que posee un alto nivel energético, ocasiona muchas reacciones de degradación. Si la molécula que absorbe la radiación reacciona, se dice que la reacción es fotoquímica. Cuando las moléculas absorbentes no participan de modo directo en la reacción sino que transfieren su energía a otras moléculas que reaccionan, se dice que la sustancia absorbente es fotosensible.

Como en una reacción fotoquímica puede intervenir muchas variables , la cinética puede ser muy compleja; en efecto , pueden influir sobre la velocidad de la reacción la intensidad y la longitud de onda de la luz y el tamaño, forma, composición y color del recipiente (1).

2.4. Elementos básicos de cinética y estabilidad

A continuación , se presentan en secuencia lógica los términos fundamentales de la teoría cinética con el fin de facilitar su entendimiento y posterior aplicabilidad en el estudio de estabilidad de productos y de sus formas de presentación.

Se inicia el estudio considerando que en algunos casos, por ejemplo en el objeto de estudio pueden presentarse alteraciones transitorias en las propiedades que lo caracterizan mientras que en otras situaciones sufren modificaciones irreversibles en su esencia. La primera situación corresponde entonces a las diferentes manifestaciones de inestabilidad física mientras que la segunda se identifica con las transformaciones químicas que puede sufrir un fármaco , un componente o producto.

2.4.1 Mecanismo de reacción

Toda reacción puede ser descrita utilizando para ello un conjunto de *procesos elementales*, los cuales corresponden a una sucesión de pasos sencillos, en los que cada uno especifica alguna parte de la transformación global. El conjunto de todos los procesos elementales se denomina corrientemente, el *mecanismo de la reacción*.

2.4.2 Velocidad de reacción

Como toda reacción implica la desaparición de reactivos y la aparición de

productos, a la expresión del cambio de la concentración de uno de los reaccionantes en función del tiempo, se le denomina *velocidad de reacción*.

2.4.3 Limitación de la velocidad de reacción

Debido a que estadísticamente es más improbable una colisión efectiva de tres moléculas, que el choque de solo dos, no todos los procesos elementales tendrán la misma velocidad y es de esperarse que esto afecte la velocidad de la reacción global. La evidencia experimental así lo confirma, pues en toda reacción, los productos no pueden ser obtenidos a una velocidad superior a la velocidad del proceso elemental más lento, es decir: *la velocidad de la reacción global estará siempre limitada y será exactamente igual, a la velocidad del proceso elemental más lento*.

2.4.4 Molecularidad

Una vez establecido que un proceso es elemental, es importante conocer cuantas moléculas intervienen en la reacción es decir, cual es su *molecularidad*, la cual está dada por el número de átomos, iones o moléculas que participan en el estado de transición o complejo activado. En los casos en que una molécula sufra una descomposición espontánea, la reacción es "*monomolecular*", si la velocidad es proporcional a la concentración de dos especies que entran en colisión, la reacción es "*bimolecular*" y si se necesita la interacción de tres moléculas para que ocurra el proceso, la reacción será "*trimolecular*".

2.4.5 Orden de la reacción

Experimentalmente es posible demostrar que la velocidad de reacción de un proceso *sencillo o elemental*, es proporcional al producto de las actividades de los

reaccionantes, elevada cada una, a una potencia igual al número de moles que intervienen en la ecuación balanceada, sin embargo para procesos más complejos no es así.

Es así como el orden de la reacción es la suma de los exponentes a que deben elevarse las concentraciones de los reaccionantes. El orden para cada uno de los reactivos corresponde al exponente al cual aparece potenciada su concentración, en la ecuación de velocidad (1,13).

2.4.6 Ecuaciones de velocidad por el método de integración

2.4.6.1 Ecuación de orden cero

En esta ecuación la concentración es directamente proporcional al tiempo ($C \propto t$) de manera que : $C = -kt + C_0$

En donde C es la concentración medida en un tiempo "t", k es la constante de velocidad, t es el tiempo, y C_0 es la concentración inicial en el tiempo 0.

2.4.6.2 Ecuación de orden uno

En esta ecuación la velocidad es directamente proporcional a la concentración (velocidad $\propto C$) de manera que :

$$\text{Velocidad} = k C \text{ y velocidad} = - dC/ dt$$

$$- dC/dt = kC \text{ donde } dC/C = -kdt$$

$$C \quad t$$

$$\int_{C_0}^C -dC/C = -k \int_0^t dt$$

$$C_0 \quad 0$$

de donde : $\ln C/C_0 = -kt$ ó $\ln C = -kt + \ln C_0$

2.4.6.3 Ecuación de orden dos

2.4.6.3.1 Ecuación de orden dos, primer caso

En esta ecuación la velocidad es directamente proporcional a la concentración elevada a la segunda potencia (Velocidad $\propto C^2$) de manera que :

$$\text{velocidad} = k C^2 \quad \text{velocidad} = -dC/dt$$

$$-dC/dt = kC^2 \quad \text{donde } dC/C^2 = -kdt$$

$$\int_{C_0}^C -dC/C^2 = -k \int_0^t dt$$

$$\text{de donde : } 1/C = -kt + 1/C_0$$

2.4.6.3.2 Ecuación de orden dos, segundo caso

Cuando la ecuación $A+B \Rightarrow \text{Productos}$ donde las concentraciones de los reactivos no son iguales; los datos cinéticos han de ser considerados entonces en relación con las magnitudes siguientes:

a = concentración inicial de A

b = concentración inicial de B

x = descenso de la concentración de A y B en el tiempo t

a-x = concentración de A en el tiempo t

b-x = concentración de B en el tiempo t

La ecuación diferencial de velocidad de segundo orden resulta ser así :

$$dx/dt = k [A][B] \Rightarrow dx/dt = k (a-x)(b-x)$$

La integración de esta ecuación puede realizarse con el empleo de fracciones parciales. De esta forma resulta:

$dx / ((a-x)(b-x)) = kdt$ con lo que por integración resulta:

$$1/(a-b) \ln (b(a-x) / (a(b-x))) = kt$$

2.4.6.4 Ecuación de orden n

En esta ecuación la velocidad es directamente proporcional a la concentración elevada a la potencia n (velocidad $\propto C^n$) de manera que :

Velocidad = $k C^n$ y velocidad = $-dC/dt$

$-dC/dt = kC^n$ donde $dC / C^n = -kdt$

$$\int_{C_0}^C -dC/C^n = -k \int_0^t dt$$

de donde ($n \neq 1$):

$$C^{-(n-1)} / (-n+1) = -kt + C_0^{-(n-1)} / (-n+1)$$

$$1 / (C^{(n-1)}) = (n-1)kt + 1 / (C_0^{(n-1)})$$

2.4.7 Resumen de ecuaciones según orden cinético

La siguiente tabla muestra las ecuaciones más importantes, según el orden cinético que rige a determinada reacción:

TABLA I. Resumen de ecuaciones según orden cinético

Orden cero	Orden uno	Orden dos	Orden n
$C = -kt + C_0$	$C = C_0 e^{-kt}$	$C = 1 / (kt + 1/C_0)$	$C = 1 / \sqrt[n-1]{(n-1)kt + 1 / (C_0^{n-1})}$
$k = (C_0 - C) / t$	$k = (\ln(C_0) - \ln(C)) / t$	$k = (1/C - 1/C_0) / t$	$k = \frac{1 / C^{n-1} - 1 / C_0^{n-1}}{(n-1) t}$
$t = (C_0 - C) / k$	$t = (\ln(C_0) - \ln(C)) / k$	$t = (1/C - 1/C_0) / k$	$t = \frac{1 / C^{n-1} - 1 / C_0^{n-1}}{(n-1) k}$
$C_0 = C + kt$	$C_0 = C e^{-kt}$	$C_0 = 1 / (1/C - kt)$	$C_0 = \sqrt[n-1]{\frac{1}{1 / (C^{n-1}) - (n-1)kt}}$

Los activos deben de cumplir con determinados criterios de calidad, eficacia, inocuidad y biodisponibilidad ; cuando los productos medicinales o cuando los activos dejan de cumplir con alguna de las características mencionadas, se dice que han llegado al final de su vida útil (1,3).

2.4.8 Resumen de ecuaciones de tiempos importantes según el orden de reacción

Al período en que los activos o productos mantienen las propiedades anteriormente enumeradas, se le llama tiempo de vida útil.

La Farmacopea de los Estados Unidos (USP), en lo referente a concentraciones, establece para la mayoría de sus activos un límite del 90%, con lo que se designa como tiempo de vida útil al periodo en que la concentración inicial del activo se deteriora al 90% de su valor en la etiqueta (1,3).

A continuación se muestran las ecuaciones necesarias para determinar algunos tiempos importantes según el orden de la reacción:

TABLA II. Resumen de algunos tiempos importantes según orden de reacción

TIEMPO	ORDEN CERO	ORDEN UNO	ORDEN DOS
$t_{95} =$	$0.05 C_0 / k^2$	$0.051293 / k$	$0.052531 / (kC_0)$
$t_{90} =$	$0.10 C_0 / k$	$0.105360 / k$	$0.111111 / (kC_0)$
$t_{50} =$	$0.5C_0 / k$	$0.693147 / k$	$1 / kC_0$

2.4.9 Dimensionales de constantes de velocidad, según orden cinético

Las dimensionales de las constantes de velocidad son:

Orden Cero: Concentración / tiempo

Orden Uno: 1/ tiempo

Orden Dos: 1/ (tiempo - concentración) (1, 13,14)

2.5 Predicción del tiempo de expiración de productos

Este pronóstico se logra mediante el modelo y gráfico de *Arrhenius* para predecir sobre valores de alta temperatura , la velocidad de descomposición del

producto que puede esperarse en condiciones de conservación (1) y se calcula sometiendo al conjunto de cuantificaciones del principio activo que se obtienen para cada temperatura al siguiente tratamiento cinético :

2.5.1 Determinación del orden de reacción

Para cada grupo de datos de concentración obtenidos se elaboran tres gráficas (para cada temperatura):

Una que incluya la concentración vs. tiempo (orden cero), otra del logaritmo natural de la concentración vs. tiempo (orden uno) y finalmente una gráfica de $1/\text{Concentración}$ vs. tiempo (orden dos). Estos órdenes son los más comunes en reacciones en que intervienen drogas (1).

El criterio para determinar el orden de la reacción será la que mejor se ajuste a una línea recta o que tenga mejor correlación lineal (1,13).

2.5.2 Determinación de la constante de velocidad de reacción (k)

La pendiente o constante de velocidad de reacción se determinará directamente de los valores que mejor se ajustan a una línea recta mediante un programa de correlación lineal (1).

Es así como se determinan las 3 constantes de velocidad (k) para cada temperatura, es decir $k_{37^{\circ}\text{C}}$, $k_{45^{\circ}\text{C}}$ y $k_{60^{\circ}\text{C}}$.

2.5.3 Gráfica de Arrhenius y energía de activación

El efecto de la temperatura sobre la constante de velocidad de la mayor parte de las reacciones en estado sólido se puede describir mediante la expresión y gráfica

de Arrhenius (1,15), planteando $\ln k$ vs. $1/T$ ($^{\circ}\text{K}$), de donde se encuentra la expresión lineal mediante un programa de correlación lineal, de la forma:

Expresión de Arrhenius: $\ln k = \text{intercepto} + \text{pendiente} * (1/T)$ (Ec.No.1)

Energía de Activación : $-2.303 * R * \text{pendiente gráfica Arrhenius}$. (Ec. No.2)

Donde: $R = 1.9872 \text{ cal/} (^{\circ}\text{K-mol})$ (16)

Ya determinada la expresión de Arrhenius se encuentra la constante de velocidad de reacción (k) a temperatura ambiente ($298 \text{ }^{\circ}\text{K}$) extrapolando a partir de dicha expresión. (1).

2.5.4 Determinación del tiempo de expiración

Determinada la constante de velocidad de degradación a temperatura ambiental, se calcula mediante las ecuaciones de la tabla II según el orden cinético que haya seguido el proceso degradativo el tiempo necesario para producir un pequeño porcentaje de descomposición del producto ($t_{,90}$ $t_{,95}$), o sea el tiempo necesario para que la droga se descomponga al 90 ó 95 % respectivamente, de su potencial original. Esta terminología es completamente análoga a la de $t_{,5}$ o $t_{,50}$ usada para representar el periodo de vida media (1).

2.6 Tabletas farmacéuticas

Son formas farmacéuticas solidas, preparadas por compresión de un polvo o granulado; constituyen, actualmente, la forma de dosificación más usada, por ser una de las más cómodas para administrar fármacos por vía oral, al mismo tiempo son las que presentan más dificultades de absorción. Contienen ingredientes activos con o sin diluentes, aglutinantes, lubricantes, colorantes, desintegrantes y sabores. (1,3)

2.6.1 Ventajas

Son convenientes, fáciles de usar, se presentan en dosis promedias, no se esparce como los polvos, son empacadas individualmente para evitar la humedad lo que evita el problema de inestabilidad del producto (3).

2.6.2 Evidencia de inestabilidad en tabletas farmacéuticas

Presencia de polvo suelto en el fondo del recipiente, grietas o abultamiento en la superficie de la tableta, astilladuras, moteado, decoloración, fusión entre tabletas, aparición de cristales en la superficie de las tabletas o paredes del envase y en tabletas efervescentes el desarrollo de presión de gas es un signo específico de inestabilidad, indicador de que la acción efervescente a ocurrido prematuramente (1,3).

Así también puede existir disminución de la cantidad de activo y/o auxiliar debido a la humedad residual o falta de protección del ambiente. El desarrollo y /o alteración de color se atribuye a fotosensibilidad de componentes, concomitante a un deterioro químico. Las alteraciones de la consistencia, modificaciones de la dureza, friabilidad, desarrollo microbiano y manchas en la superficie, se atribuyen a un almacenamiento deficiente, humedad residual e incompatibilidades entre empaque inadecuados (1,7).

3. METODOLOGÍA

3.1 Universo de trabajo

Constituido por muestras de tabletas de ácido ascórbico (vitamina C) de tres diferentes industrias farmacéuticas nacionales, registradas por la Dirección General de Servicios de Salud ; de lote de fabricación reciente.

El tamaño de las muestras se determinó en base a la norma COGUANOR NGO 6 064 :88 la cual tiene por objeto establecer el procedimiento para el muestreo de productos farmacéuticos que serán sometidos a inspección, especificando que se debe extraer de cualquier lote para el caso especial de tabletas o comprimidos , una cantidad minima de 36 unidades (17); dando un total para las cuatro temperaturas a almacenar de 144 tabletas.

3.2 Recursos

3.2.1 Recursos humanos

- Autora: Brenda Priscila Hernández Folgar
- Asesor: Ing. Qco. Cesar García.
- Revisor: Dr. Adolfo Gramajo.

3.2.2 Recursos materiales

3.2.2.1 Cristalería y equipo de uso común en laboratorio

- Balones aforados.
- Probetas.
- Pipetas volumétricas.
- Beakers.
- Buretas.
- Erlenmeyers.
- Plancha de calentamiento.
- Embudo
- Varilla de agitación
- Agitador magneto.
- Termómetro.
- Perilla
- Papel filtro
- Balanza analítica

3.2.2.2 Reactivos para identificación y cuantificación del ácido ascórbico

- Alcohol etílico grado reactivo.
- Solución de ácido sulfúrico 2 N.
- Solución de almidón.
- Solución de iodo 0.1 N. T.S.

- Agua destilada.
- Indicador de azul de metileno T S.

3.2.2.3 Equipo para el mantenimiento de las condiciones drásticas del estudio

Incubadoras a tres diferentes temperaturas (37 °C, 45 °C y 60 °C).

3.2.2.4 Muestras

Tabletas de ácido ascórbico producidas por diferentes industrias farmacéuticas nacionales.

3.3 Diseño experimental

3.3.1 Procedimiento

Para realizar el presente estudio se utilizaron los ensayos analíticos correspondientes, descritos por el Remington's Pharmaceutical Sciences y la Farmacopea de los Estados Unidos (1, 3).

3.3.1.1 Análisis fisicoquímico

3.3.1.1.1 Análisis físico

3.3.1.1.1.1 Porcentaje de agua

Desecar sobre silica gel por cinco horas, a temperatura ambiente hasta peso constante. No debe perder más del 1.0% de su peso original (3).

3.3.1.1.1.2 Hermeticidad de empaque

Esta prueba está diseñada para la verificación del cierre o sellado en los que están contenidos diferentes formas farmacéuticas y a su vez comprobar que estos sean los adecuados para proteger a las mismas. Sumergir completamente 10 sobres en solución al 0.1 % de solución de azul de metileno en un vaso de precipitados. Colocar el vaso en una cámara de vacío, cerrar la cámara y aplicar vacío lentamente hasta un diferencial de 380 mm de mercurio, observar si aparecen burbujas en la solución. Después de obtener el vacío indicado mantenerlo por un minuto y enseguida, introducir lentamente aire a la cámara. No debe observarse ninguna burbuja antes de alcanzar 380 mm de mercurio, ni introducirse colorante en el sobre del producto (3).

3.3.1.1.1.3 Apariencia visual

Presencia de polvo suelto , grietas o abultamiento en la superficie de la tableta, astilladuras, moteado, decoloración, fusión entre tabletas, apariencia decristales en la superficie de las tabletas o paredes de envase y en tabletas efervescentes formación de gas (1,3).

3.3.1.1.1.4 Olor y sabor

Olor y sabor característico a naranja (1,3) .

3.3.1.1.2 Análisis químico

3.3.1.1.2.1 Identificación del principio activo

Triturar finamente una cantidad de tabletas a polvo fino, diluir con

suficiente alcohol hasta formar aproximadamente el equivalente de una solución 1 en 50 de ácido ascórbico, a 2 ml. de filtrado agregar 4 gotas de azul de metileno TS y calentar hasta 40 ° C, el color azul intenso llega a ser encendido o es completamente apagado en 3 minutos (3).

3.3.1.1.2.2 Cuantificación del principio activo

Disolver alrededor de 400 mg. de ácido ascórbico exactamente pesado en una mezcla de 100 ml. de agua libre de dióxido de carbono y agitar , agregue 25 ml. de ácido sulfúrico 2 N. Titular la solución inmediatamente con Iodo 0.1N TS, agregar 3 ml. de almidón cerca del punto final.

Cada ml. de Iodo 0.1 N es equivalente a 8.806 mg. de ácido ascórbico C₆H₈O₆ (3).

$$\% \text{ de ácido ascórbico} = \frac{\text{ml. de Iodo 0.1 N consumidos} * 8.806}{\text{mg. de ácido ascórbico declarado en etiqueta}} * 100$$

3.3.2 Intervalo de análisis

Según el tamaño de muestras descrito anteriormente (ver universo de trabajo) se almacenaron dentro de tres incubadoras. Los análisis fisicoquímicos se efectuaron en triplicado para cada marca , y se dividieron en cuatro grupos, sometiendo a cada grupo a una temperatura determinada.

A tiempo cero se realizó el análisis fisicoquímico inicial y cada 15 ó 10 días los siguientes distribuyéndolos de la siguiente manera :

Tabla III. Intervalo de análisis experimental

Grupo No.	Temperatura (°C)	Tiempo total de la evaluación (días)	Intervalo de análisis fisicoquímico (días)	Cantidad total de muestras almacenadas:
1	37 °C	90	15	36
2	45 °C	60	15	36
3	60 °C	30	10	36
4	Ambiente	90	15	36

3.4 Tratamiento estadístico de resultados

3.4.1 Definición de experimento

Analizar si existe diferencia significativa entre las industrias farmacéuticas nacionales que producen tabletas de ácido ascórbico en cuanto al contenido inicial promedio del principio activo, a temperatura constante, a un nivel de significación del 1%.

La tabla IV presenta los valores de concentración inicial del ácido ascórbico cuantificado en triplicado para cada industria farmacéutica nacional con el fin de verificar si el contenido promedio inicial difiere entre industrias significativamente:

Tabla IV. Valores, en triplicado, de la concentración inicial de cada industria farmacéutica nacional evaluada

A	B	C
107.32%	102.23%	94.61%
109.58%	101.45%	94.07%
107.76%	101.60%	94.28%

3.4.2 Cálculos estadísticos

El procedimiento estadístico para comprobar las diferencias entre medias muestrales se basó en el diseño de experimento completamente aleatorio, mediante el análisis de varianza de clasificación unidireccional.

Al llevar a cabo el análisis se supondrá que los demás factores controlables que pudieran afectar las cuantificaciones del principio activo se mantienen constantes, de manera que las variaciones en los resultados sean simplemente *errores experimentales* (19).

3.4.2.1 Hipótesis estadísticas

3.4.2.1.1 Hipótesis nula (H_0)

No existe diferencia significativa entre industrias farmacéuticas nacionales en cuanto al contenido inicial promedio del principio activo en tabletas de ácido ascórbico, a temperatura constante, a un nivel de significación de 1%.

3.4.2.1.2 Hipótesis alternativa (H₁)

Si existe diferencia significativa entre industrias farmacéuticas nacionales en cuanto al contenido inicial promedio del principio activo en tabletas de ácido ascórbico, a temperatura constante, a un nivel de significación de 1 %.

3.4.2.2 Fórmulas estadísticas

- SC : Sumar cada columna, elevar al cuadrado las sumas de estas columnas, sumar y dividir por el numero de elementos de estas columnas:

$$SC = \sum (\sum X_j)^2 / n_j$$

$$SC = \frac{(324.66)^2 + (305.28)^2 + (282.96)^2}{3} = 92,888.79$$

- S : Elevar al cuadrado cada elemento individual y sumar:

$$S = \sum X_{ij}^2$$

$$S = 92,892.15$$

- C : Sumar todos los casos , elevar al cuadrado esta suma y dividir por el número de casos. Esto habitualmente se denomina factor de corrección :

$$C = \frac{(\sum X_{ij})^2}{n}$$

$$C = 92,598.49$$

- SCC (suma de columna de cuadrados) :

$$SCC = SC - C$$

$$SCC = 92,888.79 - 92,598.49$$

$$SCC = 290.3$$

- STC (Suma total de cuadrados):

$$STC = S - C$$

$$STC = 92,892.15 - 92,598.49$$

$$STC = 293.66$$

- SEC (Suma de error de cuadrados):

$$SEC = STC - SCC$$

$$SEC = 293.66 - 290.3$$

$$SEC = 3.36$$

- Grados de libertad de tratamientos (numerador):

$$v_1 = \text{columnas} - 1$$

$$v_1 = 3 - 1 = 2$$

- Grados de libertad de error (denominador):

$$v_2 = \text{total casos} - \text{total columnas}$$

$$v_2 = 9 - 3 = 6$$

- S_c^2 (Cuadrado medio para columnas):

$$S_c^2 = SCC / v_1$$

$$S_c^2 = 290.3 / 2 = 145.15$$

- S_e^2 (Error cuadrado medio) :

$$S_e^2 = SEC / v_2$$

$$S_e^2 = 3.36 / 6 = 0.56$$

- RV (Razón de variancia)

$$RV = S_c^2 / S_e^2$$

$$RV = 145.15 / 0.56 = 259.20$$

- F crítica :

Se encuentra en las tablas de distribución de Fisher con un nivel de significación del 1% , con $v_1 = 2$ y $v_2 = 6$:

$$F_c = 10.9$$

- Criterio de aceptación de hipótesis estadística :

La razón de varianza (RV) se comparará directamente con la F crítica de la distribución de Fisher, aceptando la hipótesis nula (estadística) si la RV es menor que esta última y rechazándola en caso contrario. Para este caso $RV > F_c$ se rechaza la hipótesis nula H_0 y se acepta la hipótesis alternativa H_1 (19).

- Conclusión

Se tiene suficiente evidencia estadística para afirmar que sí existe diferencia significativa en cuanto al contenido inicial promedio del principio activo a temperatura constante, entre las tabletas fabricadas por la industria farmacéutica nacional, a base de ácido ascórbico, a un nivel de significación del 1%.

4. RESULTADOS

1. Los resultados experimentales de tiempo de vida útil de las tabletas de ácido ascórbico para cada industria farmacéutica nacional analizada se muestra en la tabla V.
2. Los resultados obtenidos al evaluar las características fisicoquímicas iniciales de las tabletas de ácido ascórbico de las marcas nacionales "A", "B" y "C" se muestran en las tablas VI, VII y VIII.
3. La tabla IX muestra las cuantificaciones promedio de la concentración del ácido ascórbico a diferentes intervalos de tiempo y temperatura, de la marca nacional "A".
4. Los resultados numéricos para la determinación del orden cinético a temperaturas de 37 °C, 45 °C, 60 °C y 25 °C de la marca nacional "A" se muestran en las tablas X, XI, XII y XIII.
5. La tabla XIV muestra los resultados numéricos para realizar la gráfica de Arrhenius y la constante de velocidad de degradación a temperatura ambiente (25 °C) para la marca nacional "A".
6. La tabla XV muestra las cuantificaciones promedio de la concentración del ácido ascórbico a diferentes tiempo y temperaturas, de la marca nacional "B".

7. Los resultados numéricos para la determinación del orden cinético a temperaturas de 37 °C, 45 °C, 60 °C y 25 °C de la marca nacional "B" se muestran en las tablas XVI, XVII, XVIII y XIX.
8. La tabla XX muestra los resultados numéricos para realizar la gráfica de Arrhenius y la constante de velocidad de degradación a temperatura ambiente (25 °C) para la marca nacional "B".
9. La tabla XXI muestra las cuantificaciones promedio de la concentración del ácido ascórbico a diferentes intervalos de tiempo y temperatura para la marca nacional "C".
10. Los resultados numéricos para la determinación del orden cinético a temperaturas de 37 °C, 45 °C, 60 °C y 25 °C de la marca nacional "C" se muestran en las tablas XXII, XXIII, XXIV y XXV.
11. La tabla XXVI muestra los resultados numéricos para realizar la gráfica de Arrhenius y la constante de velocidad de degradación a temperatura ambiente (25 °C) para la marca nacional "C".
12. La comparación de la energía de activación y la constante de velocidad de degradación en la influencia del tiempo de vida útil de las industrias farmacéuticas nacionales que producen tabletas de ácido ascórbico, se muestra en la tabla XXVII.

Tabla V. Resultados numéricos del tiempo de vida útil experimental de las diferentes industrias farmacéuticas nacionales que producen tabletas de ácido ascórbico (vitamina C)

Industria farmacéutica nacional	Fecha de expiración declarada	Fecha de expiración experimental (año,mes):	Fecha de expiración experimental (días):
A	5 años	5 años , 9 meses	2,105
B	3 años	3 años, 9 meses	1,384
C	2 años	1 año , 5 meses	534

Tabla VI. Evaluación inicial de las características fisicoquímicas de las tabletas de ácido ascórbico de la marca "A"

Marca "A"

Ensayo	Especificaciones	Resultados
Apariencia visual	Comprimidos redondos, sin decoloración, moteado, astilladura, grietas, polvo suelto, apariencia de cristales en la superficie y/o formación de gas en las tabletas efervescentes.	Comprimidos redondos, sin decoloración, moteado, astilladuras, grietas, polvo suelto, apariencia de cristales en la superficie y/o formación de gas en las tabletas efervescentes.
Olor	Característico naranja	Característico naranja.
Sabor	Característico naranja.	Característico naranja.
Color	Naranja fuerte	Naranja fuerte
Porcentaje de humedad	$\leq 1\%$	0.4632%
Desintegración	1 a 5 minutos. (efervescente)	1'
Hermeticidad de empaque.	No debe introducirse colorante en el empaque.	No se introduce colorante en el empaque.
Identificación del principio activo.	Color azul intenso y apagado completamente en 3 minutos.	Color azul intenso y apagado completamente en 3 minutos.
Cuantificación del principio activo	90- 110 % del nivel de ácido ascórbico.	108.22%

Tabla VII. Evaluación inicial de las características fisicoquímicas de las tabletas de ácido ascórbico de la marca "B"

Marca "B"

Ensayo	Especificaciones	Resultados
Apariencia visual	Comprimidos redondos, sin decoloración, moteado, astilladuras, grietas, polvo suelto, apariencia de cristales en la superficie y/o formación de gas en las tabletas efervescentes.	Comprimidos redondos, sin decoloración, moteado, astilladuras, grietas, polvo suelto, apariencia de cristales en la superficie y/o formación de gas en las tabletas efervescentes.
Olor	Característico naranjo.	Característico naranjo.
Sabor	Característico naranjo.	Característico naranjo.
Color	Naranja claro	Naranja claro
Porcentaje de humedad.	$\leq 1 \%$	0.5648 %
Desintegración	1 a 5 minutos. (efervescente)	1.1'
Hermeticidad de empaque.	No debe introducirse colorante en el empaque.	No se introduce colorante en el empaque.
Identificación del principio activo.	Color azul intenso y apagado completamente en 3 minutos.	Color azul intenso y apagado completamente en 3 minutos.
Cuantificación del principio activo.	90- 110 % del nivel de ácido ascórbico.	101.76%

Tabla VIII. Evaluación inicial de las características fisicoquímicas de las tabletas de ácido ascórbico de la marca "C"

Marca "C"

Ensayo	Especificaciones	Resultados
Apariencia visual	Comprimidos redondos, sin decoloración, moteado, astilladuras, grietas, polvo suelto, apariencia de cristales en la superficie y/o formación de gas en las tabletas efervescentes.	Comprimidos redondos, sin decoloración, moteado, astilladuras, grietas, polvo suelto, apariencia de cristales en la superficie y/o formación de gas en las tabletas efervescentes.
Olor	Característico naranja.	Característico naranja.
Sabor	Característico naranja.	Característico naranja.
Color	Naranja claro	Naranja claro
Porcentaje de humedad	$\leq 1 \%$	1.8634 %
Desintegración	1 a 5 minutos. (efervescente)	1.2'
Hermeticidad de empaque	No debe introducirse colorante en el empaque.	No se introduce colorante en el empaque.
Identificación del principio activo.	Color azul intenso y apagado completamente en 3 minutos.	Color azul intenso y apagado completamente en 3 minutos.
Cuantificación del principio activo.	90- 110 % del nivel de ácido ascórbico.	94.32%

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La finalidad principal de todo programa destinado a asegurar la calidad de los fármacos es idear y poner en práctica sistemas y procedimientos que provean una gran probabilidad de que cada dosis de un producto farmacéutico posea características y propiedades homogéneas (dentro de límites razonablemente aceptables) para asegurar la eficacia clínica y la inocuidad de la formulación durante el tiempo de vida útil del mismo (1).

Un procedimiento de esta clase consiste en someter al producto a un proceso degradativo acelerado con el fin de evidenciar en muy corto tiempo cualquier manifestación de inestabilidad y predecir así mismo el tiempo de vida útil del mismo, logrando así detectar defectos, realizar las correcciones pertinentes antes de su comercialización y reducir costos de oportunidad (1,7).

Por tal razón, el objetivo principal de la presente tesis es evaluar en tres industrias farmacéuticas nacionales que producen tabletas de ácido ascórbico, si efectivamente cumplen con el contenido mínimo aceptable por normas USP del principio activo (90%) durante el tiempo de vida útil que declaran en su etiqueta, para así considerarlas vigentes.

Para el efecto se sometieron las muestras a un estudio de estabilidad química acelerado bajo el cual se logró inducir al producto a degradarse en corto tiempo, bajo condiciones drásticas de temperatura (37 °C, 45°C y 60 °C).

Los resultados obtenidos en los análisis fisicoquímicos efectuados al inicio de la evaluación reflejan el cumplimiento en la totalidad de las marcas en cuanto a apariencia visual, sabor, olor, color, desintegración, hermeticidad de empaque, identificación y cuantificación del principio activo, pues según los resultados de las tablas VI, VII y VIII se encuentran dentro de los límites establecidos por normas USP y el Remington's Pharmaceutical Sciences y con lo que respecta al contenido de humedad, únicamente la marca C presenta un exceso en cuanto a las especificaciones de esta característica (1,3). Permaneciendo las características organolépticas dentro de las especificaciones durante todo el estudio.

En tablas IX, XV y XXI así como las gráficas No. 1, 3 y 5 (ver apéndice) se hace una comparación a diferentes intervalos de tiempo y temperatura, reflejando que a medida que se incrementa la temperatura en el sistema, el proceso degradativo se hace más evidente y como resultado se produce una disminución proporcional en la concentración del principio activo, comportamiento que se atribuye a la dependencia de la velocidad de reacción con la temperatura, ya que un aumento de esta causa un aumento significativo en la fracción de moléculas de ácido ascórbico con la energía de activación necesaria o nivel energético mínimo que las moléculas deben adquirir para colisionar efectivamente y participar en el avance del proceso degradativo, lo que conduce a que proceda la degradación en forma más rápida (13,14,16).

Con respecto al marco de referencia, para la identificación de los posibles agentes precursores de generar el proceso degradativo en las tabletas de ácido ascórbico, es necesario saber que es un compuesto muy inestable, destruido fácilmente por el calor, la oxidación y los álcalis; actúa como antioxidante en sustancias que experimentan reacciones en cadena mediadas por radicales libres, facilitando su oxidación ya que posee un potencial de oxidación bajo, degradándose en forma preferencial (1,11).

El proceso degradativo que sufrieron las muestras analizadas se puede comparar fácilmente con la transformación responsable de la pérdida de la vitamina C durante la cocción, esterilización y desecación que sufren los alimentos ; teniendo como etapas características del proceso degradativo, la fácil oxidación del ácido L-ascórbico , actuando como un potente reductor, mediante el mecanismo de deshidrogenación que comprende la eliminación de hidrógeno , transformándose en ácido L-dehidroascórbico, luego este último al hidrolizarse se convierte en ácido 2,3-diceto-L-gulónico que no puede ser reducido fácilmente (11), por lo que figura como posible producto de degradación. Por tal razón se puede responsabilizar como factor causante de la degradación del ácido ascórbico, el efecto de la temperatura, alterando así el equilibrio en el sistema, el cual responde según el principio de Le Chatelier desplazando el equilibrio en la dirección en que se absorbe calor, es decir, se favorece la semireacción endotérmica, contribuyendo a que se produzca una autooxidación, que para este caso conlleva la pérdida de hidrogeno interviniendo un transporte electrónico entre la especie susceptible de oxidación y especies con facilidad de reducción (1,11,14).

Otro agente causante del proceso degradativo, es el contenido de humedad residual que contenían las tabletas al inicio del estudio, ya que cuando un fármaco se encuentra en una forma sólida de presentación, las moléculas del mismo se encuentran formando parte de agregados polimoleculares llamados partículas cristalinas las cuales a su vez se encuentran dispersas dentro de otras partículas sólidas de los auxiliares de formulación y aunque se trata de una forma sólida, esto no es sinónimo de anhidro y en consecuencia existe un cierto porcentaje de humedad residual de equilibrio en toda la forma sólida que se encuentra expuesta al medio ambiente durante su proceso de fabricación y empaque. Por lo que el principio activo presente en la tableta pudo disolverse parcialmente o producir microsolución aunque esto sea en muy baja

proporción en esta humedad residual, produce un proceso hidrolítico repercutiendo en manifestaciones de inestabilidad como lo es la disminución del principio activo (1,7).

Otro aspecto importante es que si se empleó en la manufactura de las tabletas, procesos de granulación por vía húmeda, la solución aglutinante pudo presentar su propio pH o al humedecer la masa de polvos, pudo promover la disolución parcial de alguno de los auxiliares empleados y generar un posible cambio en el pH del medio haciéndolo vulnerable a una fácil degradación (7) ya que si el pH aumentó, el soluto sufrió una disociación y se hizo más susceptible a la oxidación por una disminución drástica de su potencial redox. (1,7)

Con respecto a la determinación experimental del orden cinético que rige el proceso degradativo, se determinó a partir de resultados experimentales y su posterior análisis de regresión lineal que según las tablas X -XIII, XVI-XIX y XXII-XXV (ver apéndice) se sigue una cinética que se ajusta mejor a un proceso de orden uno, por lo que es un término indicativo característico de las reacciones cuya velocidad de reacción es proporcional a la concentración de un solo reactivo que para el caso, directamente proporcional a la concentración de ácido ascórbico. (1)

Las tablas XIV, XX y XXVI (ver apéndice) muestran como la constante de velocidad de reacción (k) varia con la temperatura, guardando una relación directamente proporcional, debido a la dependencia de la temperatura con la fracción de moléculas que pueden aportar la energía de activación que requiere el proceso de degradación, repercutiendo en la rapidez de la misma (14).

Así mismo se pueden observar los valores necesarios para realizar la gráfica y expresión de Arrhenius mediante un ajuste de mínimos cuadrados (ver Ec. No.1 sección 2.5), de donde se extrapola para encontrar la constante de velocidad de

degradación a temperatura ambiente ó 25°C (1,15) , resultando satisfactoria la aplicación de los principios de cinética de los procesos químicos para predecir este valor ya que es similar a la que permaneció bajo condiciones ambientales normales.

Con la constante determinada se obtuvo el pronóstico del tiempo de vida útil o el tiempo necesario para que el producto disminuya de potencia hasta el 90% de la concentración original a temperatura ambiente (ver sección 2.5).

Los resultados tabulados en la tabla V (ver resultados) y gráficas No.7 y 8 (ver apéndice) permiten demostrar que el 67% del total de industrias nacionales analizadas cumplen con los límites de caducidad declarados en la etiqueta , mientras que el resto no alcanza a presentar la vida útil reportada ya que expiran 7 meses antes de lo esperado, reflejando la baja calidad de dichos productos y la mínima garantía que ofrecen al consumidor.

Como puede notarse, las tabletas producidas por las industrias A y B cumplieron y sobrepasaron las especificaciones de vida útil que indicaban , teniendo como característica en común un porcentaje en exceso de principio activo con respecto al contenido declarado en la etiqueta lo que hace que estas muestras se conserven vigentes hasta su fecha de expiración , ésto se atribuye a que se admite la incorporación de un porcentaje de exceso o sobredosis respecto al contenido etiquetado en el manejo de fármacos muy inestables, pues permite aumentar la vida útil original según la cinética asimilada al proceso de descomposición y siempre y cuando esté dentro de la variación admitida. Es amplio en aquellos casos en que no hay limitaciones posológicas peligrosas o la toxicidad de los productos de descomposición no es mayor que la del fármaco original (1). Por lo que ésta es una de las razones atribuibles a que la marca C no alcance a cumplir con las especificaciones de tiempo

de vida útil, ya que presentaba inicialmente un porcentaje faltante del contenido del principio activo declarado.

Para analizar si existe efectivamente diferencia significativa entre las industrias farmacéuticas nacionales que producen tabletas de ácido ascórbico en cuanto al contenido inicial promedio, o sólo se deben a causas al azar, se realizó un análisis de varianza de clasificación unidireccional (19), en el cual según resultado se puede afirmar que sí existe suficiente evidencia estadística como para afirmar tal diferencia entre industrias nacionales, a un nivel de significancia del 1% (ver sección 3.4).

En la tabla XXVII (ver apéndice) se muestra la relación existente entre el tiempo de vida útil experimental de las distintas marcas, su respectiva constante de velocidad de degradación a temperatura ambiente y energía de activación. Para que sea más lento el proceso degradativo es necesario que la constante de velocidad de degradación a condiciones ambientales sea baja y las moléculas a reaccionar un alto nivel energético. Ésto se debe a que la velocidad de reacción está inversamente relacionada con la energía de activación, una reacción rápida implica una energía de activación baja (16).

CONCLUSIONES

1. El 67% de las industrias farmacéuticas nacionales evaluadas, que producen tabletas de ácido ascórbico, cumplen con el periodo de estabilidad y eficacia según la fecha de expiración expresada en su etiqueta; el resto no lo hacen pues expiran 7 meses antes de lo indicado.
2. El 100 % de las muestras analizadas cumplen con los ensayos fisicoquímicos, en cuanto a características organolépticas, desintegración, hermeticidad, identificación y cuantificación del principio activo según especificaciones de normas USP y Remington's Pharmaceutical Sciences.
3. El 100% de las muestras estudiadas sigue un proceso degradativo que se ajusta a una ecuación cinética de orden uno.
4. Las constantes de velocidad de degradación en condiciones de temperatura ambiente (25 °C) para las industrias farmacéuticas analizadas A , B y C respectivamente son 5.0048×10^{-5} , 7.6139×10^{-5} y 1.9720×10^{-4} (1/ día).
5. Las tabletas de ácido ascórbico analizadas que contienen inicialmente un porcentaje de exceso de principio activo respecto al reportado, alcanzan y sobrepasan los límites de caducidad que especifican en su etiqueta.
6. Para que el proceso degradativo de las tabletas analizadas sea más lento, es necesario que la constante de velocidad de degradación a condiciones ambientales sea baja y las moléculas a reaccionar un alto nivel energético.

RECOMENDACIONES

1. A los fabricantes de tabletas de ácido ascórbico que no logren alcanzar las especificaciones del tiempo de vida útil, consideren la adición dentro de su formulación del Ácido Etilendiaminotetraacético (EDTA) como estabilizador del ácido ascórbico o incorporar un porcentaje en exceso por encima de la potencia rotulada, tomando en cuenta la cinética del proceso de descomposición, la variación admitida por normas USP, las limitaciones posológicas peligrosas y que la toxicidad de los productos de descomposición no sea mayor que la del ácido ascórbico (1).
2. Para reducir el riesgo de inestabilidad del producto durante el proceso de fabricación se sugiere capacitar al personal en cuanto a buenos procedimientos de manufactura, así como mantener en buen estado el equipo y controlar factores tales como: iluminación, ventilación y biocarga ambiental.
3. Cada industria farmacéutica debe contar con personal calificado que tenga bajo su responsabilidad y dirija profesionalmente, la producción y calidad de los productos que se fabrican.
4. Incluir dentro de las prácticas de laboratorio del curso Cinética de los Procesos Químicos de la Escuela de Ingeniería Química el estudio de la degradación acelerada de productos, con el fin de complementar la enseñanza teórica y comprobar la calidad de éstos en cuanto al cumplimiento de las especificaciones del tiempo de vida útil que declaran.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Genaro Remington , **Pharmaceutical sciences.** (17 th. ed . United States of America: Editorial Mack Publisching Co. 1987), pp. 2001-2010.
2. Luis Ponce, **Estabilidad de medicamentos.** (2a.ed. Colombia: Editorial Universidad Nacional de Colombia, 1990), pp. 1-10.
3. The United States Pharmacopeia Convention , **The United States pharmacopeia.** (23th ed. United States of America: Editorial USA INC, 1995), pp. 1024-1036.
4. Organización Mundial de la Salud, **Farmacopea internacional.** (3ra. ed. Switzerland : Editorial World Health Organization, 1983) , pp. 21- 32.
5. World Health Organization Expert Comittee, **Accelerated stability studies of widely used pharmaceutical substances under simulated tropical conditions.** (2a. ed. Switzerland :Editorial World Health Organization ,1986), pp. 1-5.
6. Christie Geankoplis, **Procesos de transporte y operaciones unitarias.** (2a.ed. México: Editorial CECSA, 1995), p. 304.
7. Kenneth Connors et. al., **Chemical stability of pharmaceuticals.** (2a.ed. United States of America : Editorial John Wiley and Sons, 1986), pp. 235-243.
8. Julio,Segura Corzo. **Efecto del tiempo en la estabilidad de la potencia del ácido ascórbico y compuestos de hierro en productos multivitamínicos en la industria farmacéutica guatemalteca.** (Tesis Ing. Químico. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala , Facultad de Ingeniería, 1989), pp. 29-45.

9. Erick Tello, **Estudio de estabilidad del acetaminofen en elixir y en tabletas de compañías farmacéuticas transnacionales que se comercializan en Guatemala.** (Tesis Ing. Químico, Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ingeniería, 1993), p. 34.
10. Comité Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, **Proyecto de buenas prácticas de manufactura en la industria farmacéutica y cosmética de Guatemala.** (Guatemala : Editorial Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social , 1988), pp. 42-43.
11. Manuel Litter, **Farmacología.** (7a. ed. Argentina: Editorial El Ateneo, 1985), pp. 1071-1074.
12. Alfred Goodman et. al., **Las bases farmacológicas de la terapéutica.** (6a.ed. México: Editorial Interamericana, 1986), p. 1485.
13. Octave Levenspiel, **Ingeniería de las reacciones químicas.** (4a.ed. (Tr. Gabriel Tojo Barreiro). México: Editorial Reverté, 1995), pp. 51-60.
14. Ralph Petrucci, **Química general.** (2a. ed. Estados Unidos de Norteamérica: Editorial Fondo Educativo Interamericano, 1978), pp. 274-286.
15. Robert H Perry et. al. **Manual del ingeniero químico .** (6a. ed. (Tr. Raúl Corral). Tomo I. México: Editorial McGraw Hill, 1996), pp. 4.6-4.12.
16. William Masterton et al., **Química general superior.** (6a. ed. México: Editorial McGraw-Hill, 1989), pp. 463-465.
17. Comisión Guatemalteca de Normas, **Norma coguanor NGO 6064: 88.** (Guatemala: Editorial Ministerio de Economía ,1988) , pp. 1-5.
18. Louis Chafetz, **Stability indicating assay methods for drugs and their dosage forms.** (2a. ed. United States of America : Editorial. J. Pharm. Sci, 1971), pp. 335 - 345.
19. Acheson Dunca, **Control de calidad y estadística industrial.** (2da ed. México: Editorial Alfa Omega, 1989), p. 647-653.

BIBLIOGRAFÍA

1. CHANG, Raymond. **Química** .4a ed. Tr. Silvia Bello García. México:Editorial McGraw-Hill, 1992.
- 2 . MONTGOMERY, Douglas. **Diseño y Análisis de Experimentos**. Tr. Jaime Delgado. México: Ed. Grupo Editorial Iberoamericana, 1991.
3. MORTIMER, Charles. **Química**. 4a ed.Tr. Jaime Guerrero Santafé . México: Editorial Iberoamérica, 1990.
- 4.WINGROVE, Alan S., CARET, Robert L. **Química Orgánica**. Tr. Alicia Chu Pulido. México: Ed.HARLA.1984.

APENDICE

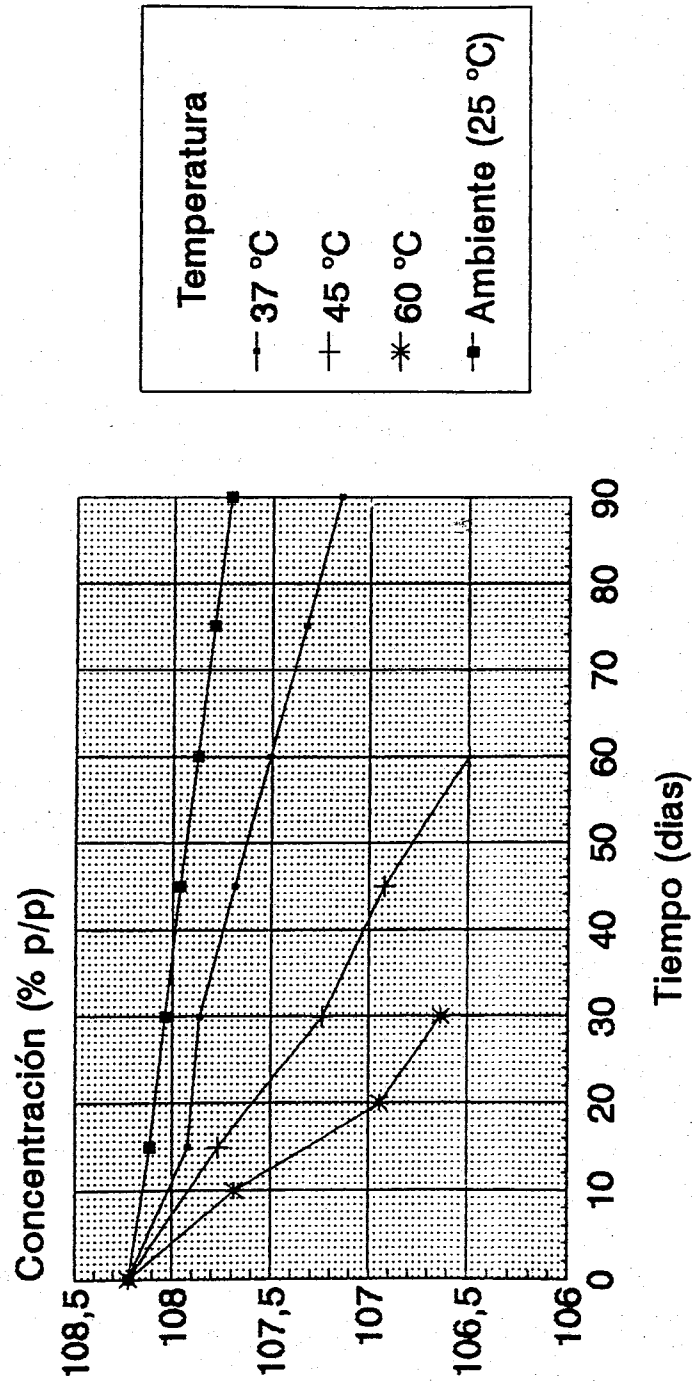
A. Tablas y gráficas de resultados experimentales.

Tabla IX. Cuantificación promedio de la concentración del ácido ascórbico (% p / p) a diferentes tiempo y temperaturas, efectuados en triplicado

Marca "A"

Tiempo (días)	0	10	15	20	30	45	60	75	90
Temperatura (°C)									
37 °C	108.22%		107.92%		107.86%	107.68%	107.51%	107.33%	107.15%
45 °C	108.22%		107.77%		107.24%	106.92%	106.50%		
60 °C	108.22%	107.69%		106.95%	106.63%				
Ambiente (25°C)	108.22%		108.11%		108.04%	107.96%	107.88%	107.79%	107.71%

Gráfica No.1
Concentración ácido ascórbico vrs. tiempo
Marca "A"



Tabletas de ácido ascórbico
 Industria farmacéutica nacional.

Tabla X. Resultados numéricos para la determinación del orden cinético de la reacción a T = 37°C

Marca "A"

Temperatura = 37 °C

Tiempo (días)	Concentración prom.(%)	Log nat	1/Concentración
0	108.220000	4.6841661922	0.00924044
15	107.922350	4.6814119860	0.00926592
30	107.862686	4.6808589914	0.00927105
45	107.684472	4.6792053914	0.00928639
60	107.506552	4.6775517914	0.00929176
75	107.328926	4.6758981914	0.00931715
90	107.151593	4.6742445914	0.00933257
Orden cinético:	0	1	2
Correlación lineal:	-0.99379184640	-0.99385332330	0.97446211490
a (intercepto):	108.17681870000	4.68377311800	0.00000092060
b(pendiente):	-0.01130524522	-0.00010499903	0.00924557179

Tabla XI. Resultados numéricos para la determinación del orden cinético de la reacción a T=45°C

Marca "A"

Temperatura = 45 °C

Tiempo (días)	Concentración prom.(%)	log nat	1/Concentración
0	108.220000	4.68416619	0.00924044
15	107.768830	4.67998847	0.00927912
30	107.244383	4.67511019	0.00932450
45	106.923570	4.67211428	0.00932447
60	106.497912	4.66812538	0.00938986
Orden cinético :	0	1	2
Correlación lineal:	-0.9973939276	-0.9975028351	0.970595662
a(Intercepto):	108.1888262	4.683892064	0.00924284
b(pendiente):	-0.02859624	-2.663720667E-4	2.29460000E-06

Tabla XII. Resultados numéricos para la determinación del orden cinético de la reacción a T= 60 °C

Marca "A"

Temperatura = 60 °C

Tiempo (días)	Concentración prom.(%)	Log nat	1/Concentración
0	108.2200000	4.684166192215	0.009240436
10	107.6864206	4.679223491224	0.009267222
20	106.9454390	4.672318788755	0.009350562
30	106.6335395	4.669398091426	0.009377912
Orden cinético:	0	1	2
Correlación lineal:	-0.9894145503	-0.9895276043	0.9751853418
a (Intercepto):	108.1964042	4.6839579920	0.009234668
b(pendiente):	-0.055003631	-5.12090005E-04	0.00000495768

Tabla XIII. Resultados numéricos para la determinación del orden cinético de la reacción a T= 25 °C

Marca "A"

Temperatura = 25 °C (ambiente)

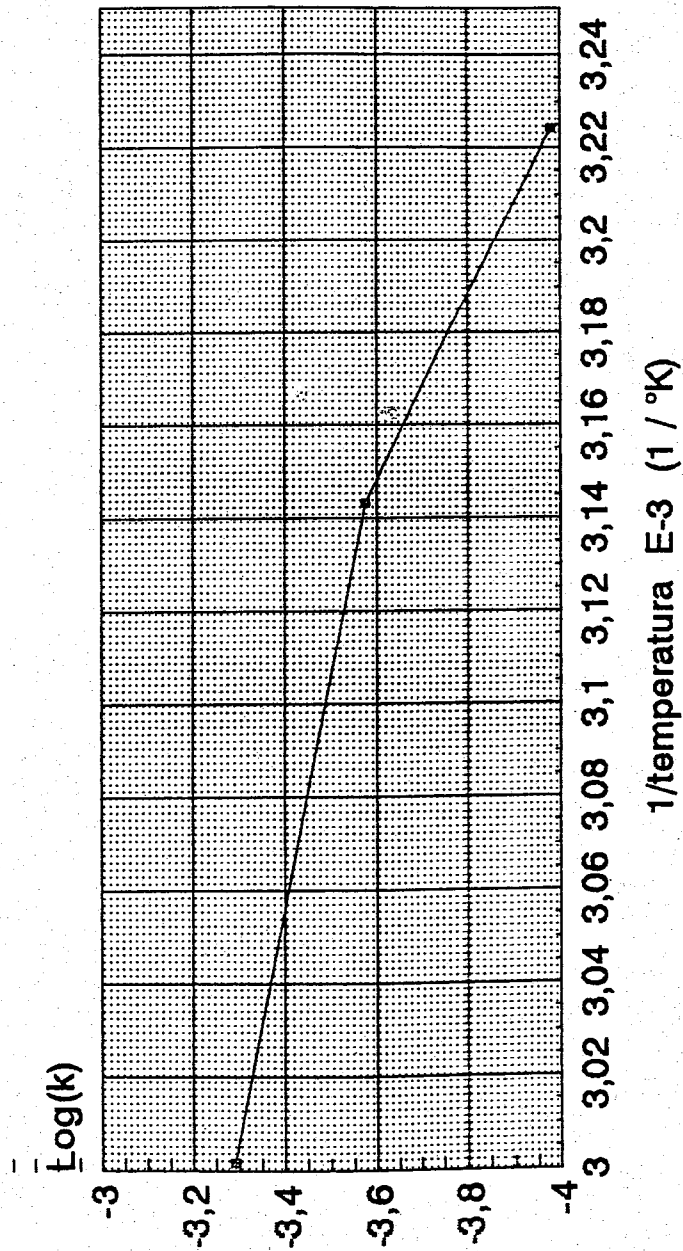
Tiempo (días)	Concentración prom.(%)	Log nat	1/Concentración
0	108.220000	4.6841661922	0.00924044
15	108.113210	4.6831789197	0.00924956
30	108.038936	4.6824916831	0.00925592
45	107.964604	4.6818034364	0.00926229
60	107.877593	4.6809971845	0.00925977
75	107.794845	4.6802298331	0.00927688
90	107.709812	4.6794406814	0.00928421
Orden cinético:	0	1	2
Correlación lineal:	-0.9991653395	-0.9991997807	0.968072454
a (Intercepto):	108.209354000	4.6840692620	0.0092409600
b(pendiente):	-0.0055443738	-0.00005135525	0.0000004519

Tabla XIV. Resultados numéricos para realizar gráfica de Arrhenius y constante de velocidad degradación a 25 °C

Marca "A"

Temperatura(°C)	Temperatura (°K)	Cte Velocidad (k= 1/día)	1/T (1/°K)	LOG(k)
60	333.15	-5.1209000E-04	0.0030017	(3.2906537)
45	318.15	-2.663720667E-4	0.0031432	(3.5745113)
37	310.15	-1.0499903E-04	0.0032242	(3.9788147)
Intercepto (a)	5.6593547			
Pendiente (b)	-2969.563451			
Correlacion Lineal (r)	-0.967354215			
Ecuacion lineal	LOG(k)=5.659354728 - 2969.563451 *(1/T			
LOG k : (1/298.15)	LOG (k)= - 4.30060989			
k (25 °C) 1/día	k= 5.00483898E-5			

Gráfica No.2
Log(k) vrs. 1 / temperatura
Marca "A"



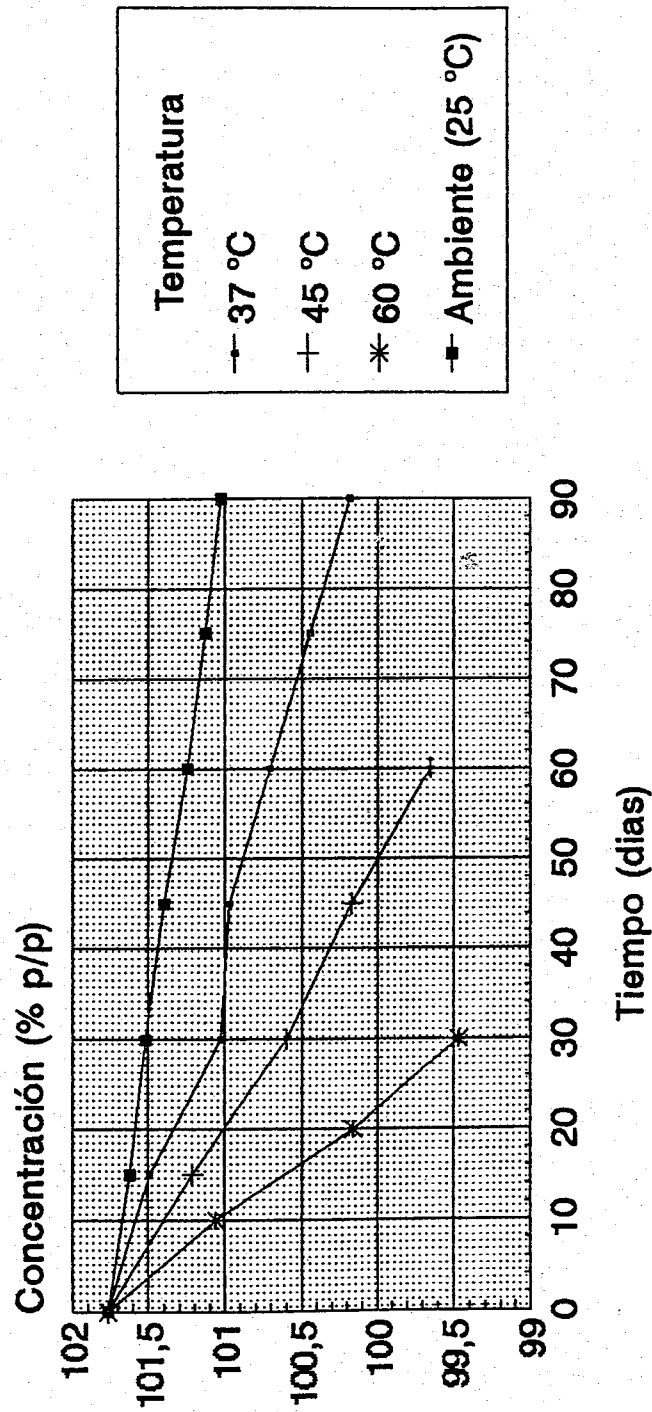
Gráfica de Arrhenius
Log (k) = Log(cte. velocidad)

Tabla XV. Cuantificación promedio de la concentración del ácido ascórbico (% p / p) a diferentes tiempo y temperaturas, efectuados en triplicado

Marca " B "

Tiempo (dias)	0	10	15	20	30	45	60	75	90
Temperatura (°C)									
37 °C	101.76%		101.49%		101.03%	100.97%	100.71%	100.44%	100.18%
45 °C	101.76%		101.21%		100.60%	100.17%	99.65%		
60 °C	101.76%	101.06%		100.16%	99.47%				
Ambiente (25°C)	101.76%		101.62%		101.52%	101.39%	101.25%	101.13%	101.03%

Gráfica No.3
Concentración ácido ascórbico vrs. tiempo
Marca "B"



Tabletas de ácido ascórbico
 Industria farmacéutica nacional

Tabla XVI. Resultados numéricos para la determinación del orden cinético de la reacción a T=37 °C

Marca "B"

Temperatura = 37 °C

Tiempo (días)	Concentración prom.(%)	Log nat	1/Concentración
0	101.764521	4.6226615267	0.00982661
15	101.491823	4.6199782298	0.00985301
30	101.030312	4.6154205938	0.00989802
45	100.969448	4.6148179787	0.00989399
60	100.705807	4.6122034630	0.00992991
75	100.442854	4.6095889472	0.00995591
90	100.180587	4.6069744315	0.00998197
Orden cinético:	0	1	2
Correlación lineal:	-0.990913753	-0.99107827	0.987169421
a(intercepto):	101.7094337	4.622133987	9.830227500E-03
b(pendiente):	-1.7081536E-02	-1.6918328730E-04	1.6756428570E-06

Tabla XVII. Resultados numéricos para la determinación del orden cinético de reacción a T = 45 °C

Marca "B"

Temperatura = 45 °C

Tiempo (días)	Concentración prom.(%)	Log nat	1/Concentración
0	101.764521	4.62266153	0.00982660745
15	101.214787	4.61724486	0.00987997931
30	100.597523	4.61112763	0.00994060265
45	100.172288	4.60689158	0.00995480082
60	99.650089	4.60166494	0.01003511398
Orden cinético:	0	1	2
Correlación lineal:	-0.9984298891	-0.9985455729	0.9849450491
a (intercepto):	101.7341142	4.622387400	9.829054E-03
b (pendiente):	-3.5142420E-02	-0.0003489764	3.27889533E-06

Tabla XVIII. Resultados numéricos para la determinación del orden cinético de la reacción a T=60 °C

Marca "B"

Temperatura = 60 °C

Tiempo (días)	Concentración prom.(%)	Log nat	1/Concentración
0	101.7645210	4.622661526671	0.0098266074
10	101.0587951	4.615702476741	0.0098952298
20	100.1612537	4.606781424541	0.0099839006
30	99.4683356	4.599839358780	0.0100134506
Orden cinético:	0	1	2
Correlación lineal:	-0.998699576	-0.998705761	0.983905525
a (intercepto):	101.781141	4.6228543300	0.009832417
b (pendiente):	-0.077860976	-7.7387556E-04	0.000006492

Tabla XIX. Resultados numéricos para la determinación del orden cinético de la reacción a T= 25°C

Marca "B"

Temperatura = 25 °C (ambiente)

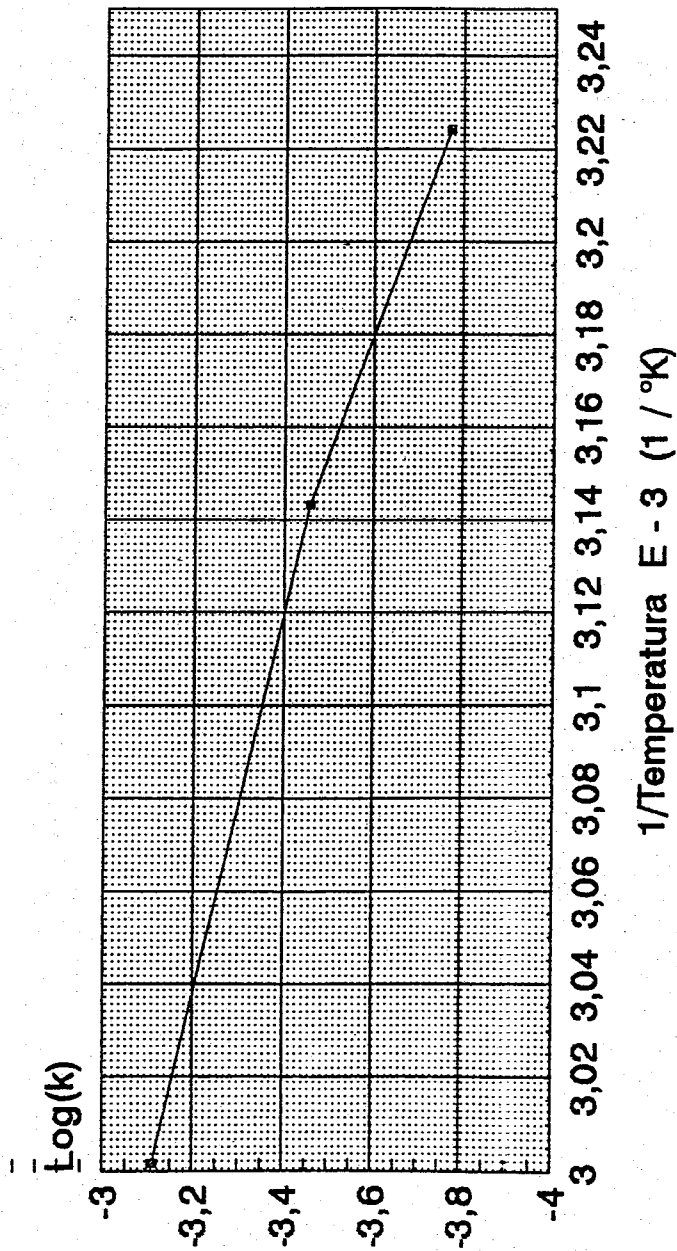
Tiempo (días)	Concentración prom.(%)	Log nat	1/Concentración
0	101.764521	4.6226615267	0.00982661
15	101.620553	4.6212458076	0.00984053
30	101.517312	4.6202293413	0.00985054
45	101.393972	4.6190136421	0.00985252
60	101.250608	4.6175987129	0.00987648
75	101.127593	4.6163830146	0.00988850
90	101.025669	4.6153746305	0.00989847
Orden cinético:	0	1	2
Correlación lineal:	-0.99917073	-0.999177827	0.9868081515
a (intercepto):	101.7574447	4.622595622	9.82579357E-03
b (pendiente):	-8.2599524E-03	-8.1468815870E-05	8.03476191E-07

Tabla XX. Resultados numéricos para realizar la gráfica de Arrhenius y constante de velocidad de degradación a 25 °C

Marca " B "

Temperatura(°C)	Temperatura (°K)	Cte Velocidad (k= 1/día)	1/T (1/°K)	LOG(k)
60	333.15	-7.7387556E-04	0.0030017	(3.1113288665)
45	318.15	-3.4897640E-04	0.0031432	(3.4572039418)
37	310.15	-1.6918329E-04	0.0032242	(3.7716425408)
Intercepto (a)				5.8342186
Pendiente (b)				-2907.741848
Correlación Lineal (r)				-0.991814913
Ecuación Lineal				LOG(k)=5.834218603 - 2907.741848 *(1/T)
LOG k : (1/298.15)				LOG (k)= - 4.11839488
k (25 °C) 1/día				k= 7.813867837E-5

Gráfica No.4
 Log(k) vrs. 1 / temperatura
 Marca "B"



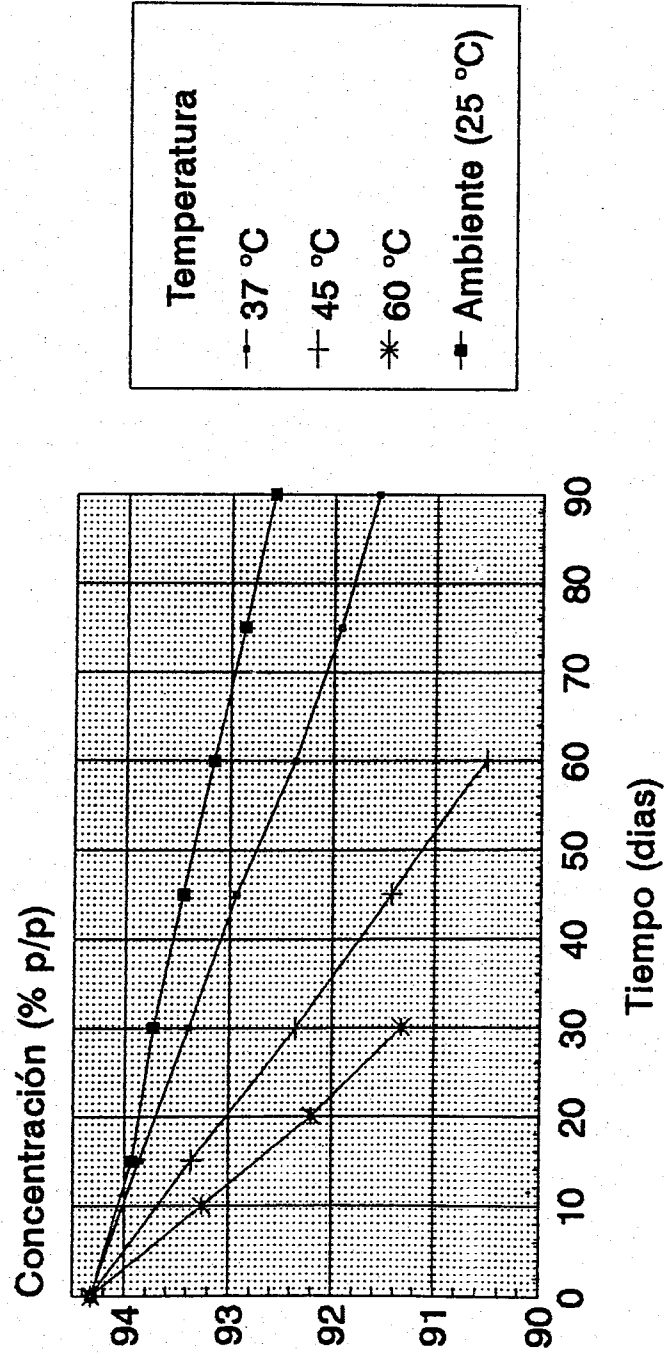
Gráfica de Arrhenius
 Log(k) = Log (cte.velocidad)

Tabla XXI. Cuantificación promedio de la concentración del ácido ascórbico a diferentes tiempo y temperaturas, efectuados en triplicado

Marca " C "

Tiempo (dias)	0	10	15	20	30	45	60	75	90
Temperatura (°C)									
37 °C	94.32%		93.85%		93.39%	92.94%	92.37%	91.93%	91.57%
45 °C	94.32%		93.36%		92.35%	91.43%	90.52%		
60 °C	94.32%	93.25%		92.20%	91.33%				
Ambiente (25°C)	94.32%		93.93%		93.74%	93.45%	93.16%	92.87%	92.58%

Gráfica No.5
Concentración ácido ascórbico vrs. tiempo
Marca "C"



Tabletas de ácido ascórbico
 Industria farmacéutica nacional

Tabla XXII. Resultados numéricos para la determinación del orden cinético de la reacción a T= 37 °C

· Marca "C"

Temperatura = 37 °C

Tiempo (días)	Concentración prom.(%)	Log nat.	1/Concentración
0	94.318932	4.5466819330	0.01060233
15	93.854950	4.5417505028	0.01065474
30	93.385778	4.5367390685	0.01065827
45	92.936610	4.5319176441	0.01076002
60	92.369376	4.5257954941	0.01082610
75	91.934309	4.5210742849	0.01087733
90	91.573539	4.5171423558	0.01092019
Orden cinético:	0	1	2
Correlación lineal:	-0.998998869	-0.999053982	-0.986739667
a (intercepto):	94.31341304	4.546683906	1.058914821E-02
b (pendiente):	-3.117586429E-02	-3.35511291E-04	3.729976190E-06

Tabla XXIII. Resultados numéricos para la determinación del orden cinético de la reacción a T= 45 °C

Marca "C"

Temperatura = 45 °C

Tiempo (días)	Concentración prom.(%)	Log nat.	1/Concentración.
0	94.318932	4.54668193	0.01060232531
15	93.359633	4.53645906	0.01071126742
30	92.354620	4.52563573	0.01082782867
45	91.431756	4.51559286	0.01087911903
60	90.521739	4.50559003	0.01104707017
Orden cinético :	0	1	2
Correlación lineal:	-0.9998218954	-0.9999007851	0.9898028699
a (intercepto):	94.3017886	4.546601922	1.060205384E-2
b (pendiente):	-6.348175333E-02	-0.000687	7.04894133E-06

Tabla XXIV. Resultados numéricos para la determinación del orden cinético de la reacción a T=60 °C

Marca "C"

Temperatura = 60 °C

Tiempo (días)	Concentración prom.(%)	Log nat.	1/Concentración
0	94.318932000	4.546681933010	0.0106023253
10	93.253387168	4.535320381386	0.0107234711
20	92.202002802	4.523981852695	0.0108457514
30	91.327515594	4.514452117814	0.0108936026
Orden cinético:	0	1	2
Correlación lineal:	-0.9989619806	-0.9991454514	0.9839807712
a (intercepto):	94.2793044400	4.5463132670	0.0106168708
b (pendiente):	-0.1002563360	-0.0010802797	0.0000099611

Tabla XXV. Resultados numéricos para la determinación del orden cinético de la reacción a T= 25 °C

Marca "C"

Temperatura =25 °C (ambiente)

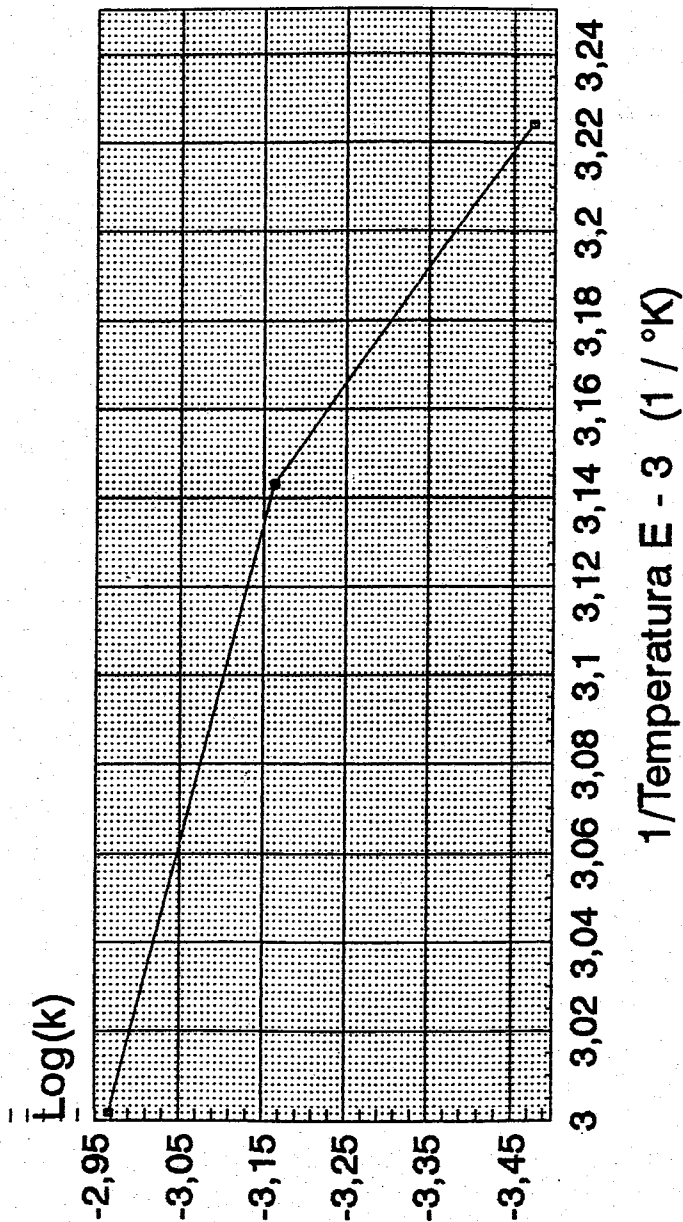
Tiempo (días)	Concentración prom.(%)	Log nat.	1/Concentración
0	94.318932	4.54668193	0.01060233
15	93.933638	4.54258856	0.01064581
30	93.736381	4.54048638	0.01063822
45	93.446923	4.53739361	0.01070126
60	93.158359	4.53430083	0.01073441
75	92.870687	4.53120806	0.01076766
90	92.583902	4.52811529	0.01080101
Orden cinético:	0	1	2
Correlación lineal:	-0.998598475	-0.998619172	0.984963533
a (intercepto):	94.28294036	4.54632279	1.0598393E-02
b (pendiente):	-1.8830986E-02	-2.01539252E-04	2.2284048E-06

Tabla XXVI. Resultados numéricos para realizar gráfica de Arrhenius y constante de velocidad de degradación a 25 °C

Marca " C "

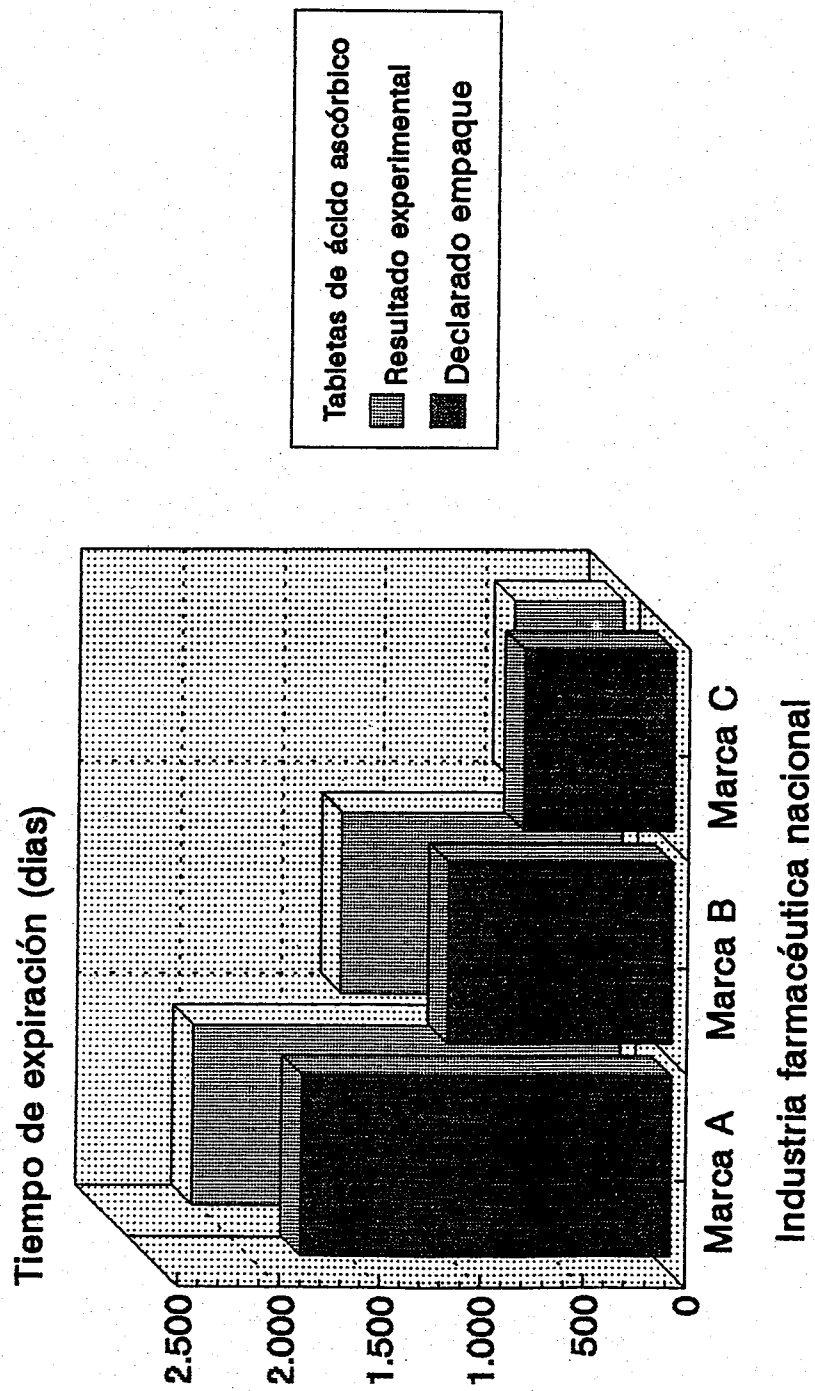
Temperatura(°C)	Temperatura (°K)	Cte Velocidad (k=1/día)	1/T (1/°K)	LOG(k)
60	333.15	-1.08028E-03	0.0030017	(2.96646376877)
45	318.15	-6.67000E-04	0.0031432	(3.17587416608)
37	310.15	-3.35511E-04	0.0032242	(3.47429286053)
Intercepto (a)			3.6105388	
Pendiente (b)			-2181.157702	
Correl. Lineal (r)			-0.96961935	
Ecuacion Lineal			LOG(k)=3.6105388 - 2181.157702 *(1/T)	
LOG k : (1/298.15)			LOG (k)= -3.705099965	
k (25 °C) 1/día			k= 1.97196878E-4	

Gráfica No.6
 Log(k) vrs. 1 / temperatura
 Marca "C"

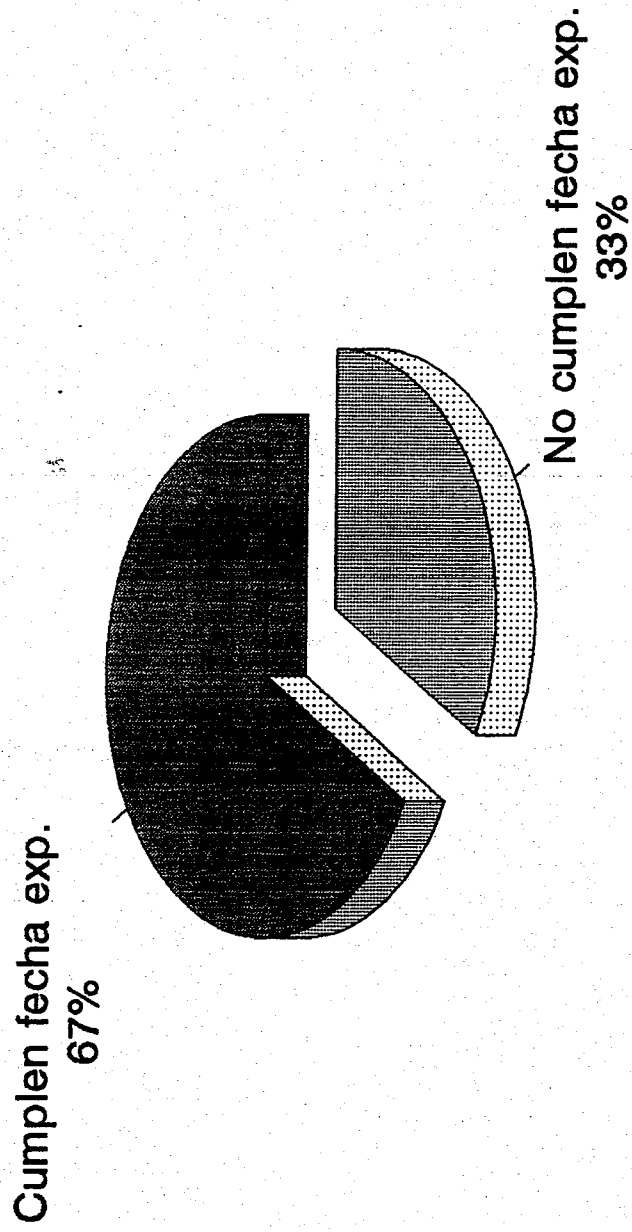


Gráfica de Arrhenius
 Log (k) = Log(cte.velocidad)

Gráfica No.7
Tiempo de expiración vrs. industrias farmacéuticas nacionales



Gráfica No.8
Porcentaje de industrias que cumplen con fecha de expiración



Tabletas de ácido ascórbico
Industria farmacéutica nacional

Tabla XXVII. Comparación de la energía de activación y la constante de velocidad de degradación en la influencia del tiempo de vida útil, en tabletas de ácido ascórbico

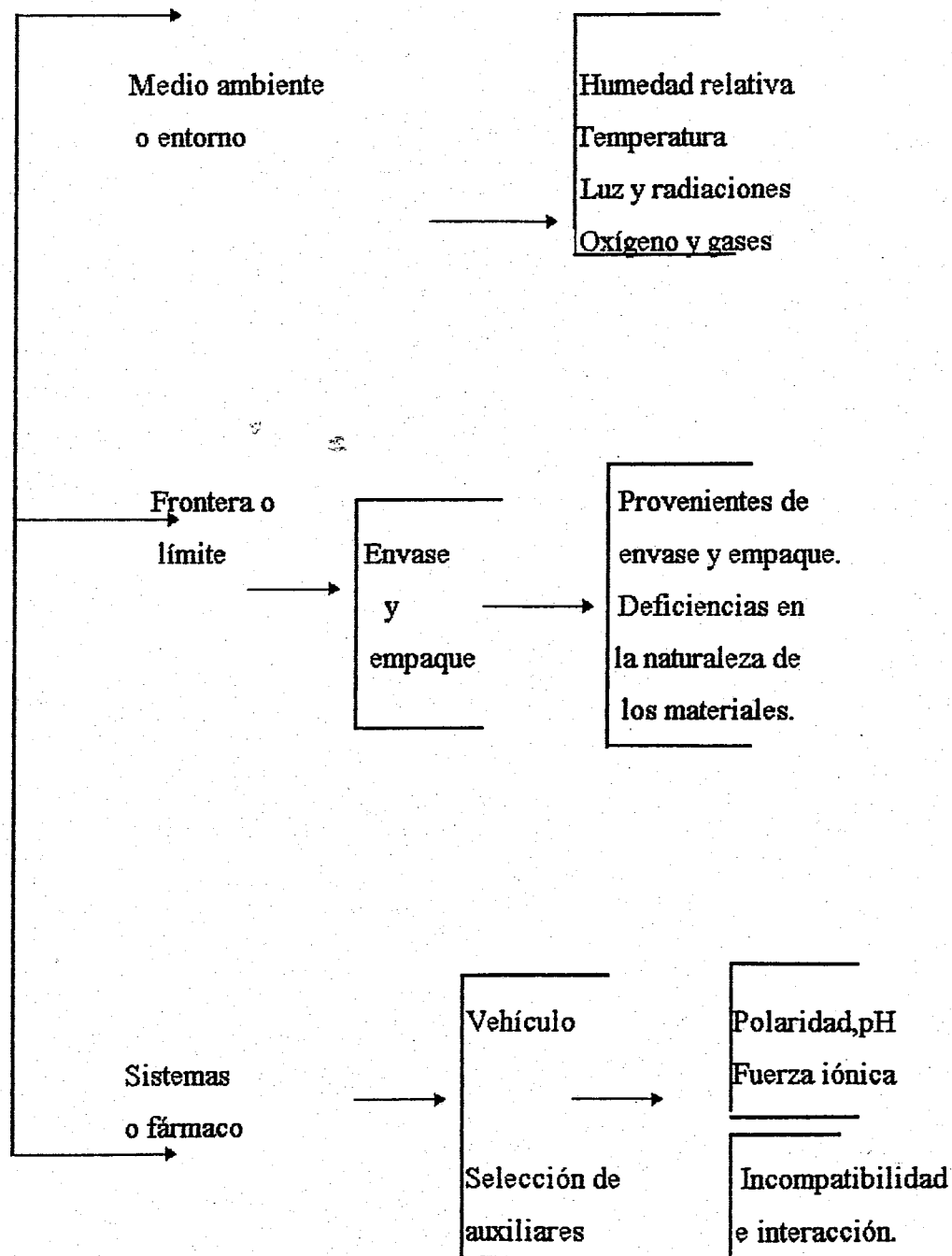
Industria farmacéutica nacional	Fecha expiración declarada	Fecha expiración experimental (año,mes):	Energía de activación (cal / °K-mol)	Constante velocidad (1/día) de degradación (T=25°C)
A	5 años	5 años , 9 meses	13,590.27	5.004839E-05
B	3 años	3 años, 9 meses	13,307.34	7.613868E-05
C	2 años	1 año , 5 meses	9,982.12	1.971969E-04

ANEXOS

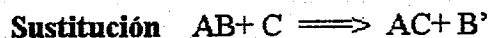
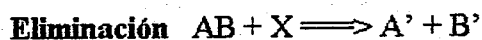
- A. Agentes causantes de inestabilidad en farmacos.**
- B. Método yodimétrico en la determinación del ácido ascórbico.**

A. Agentes causantes de inestabilidad en farmacos

Figura No.9

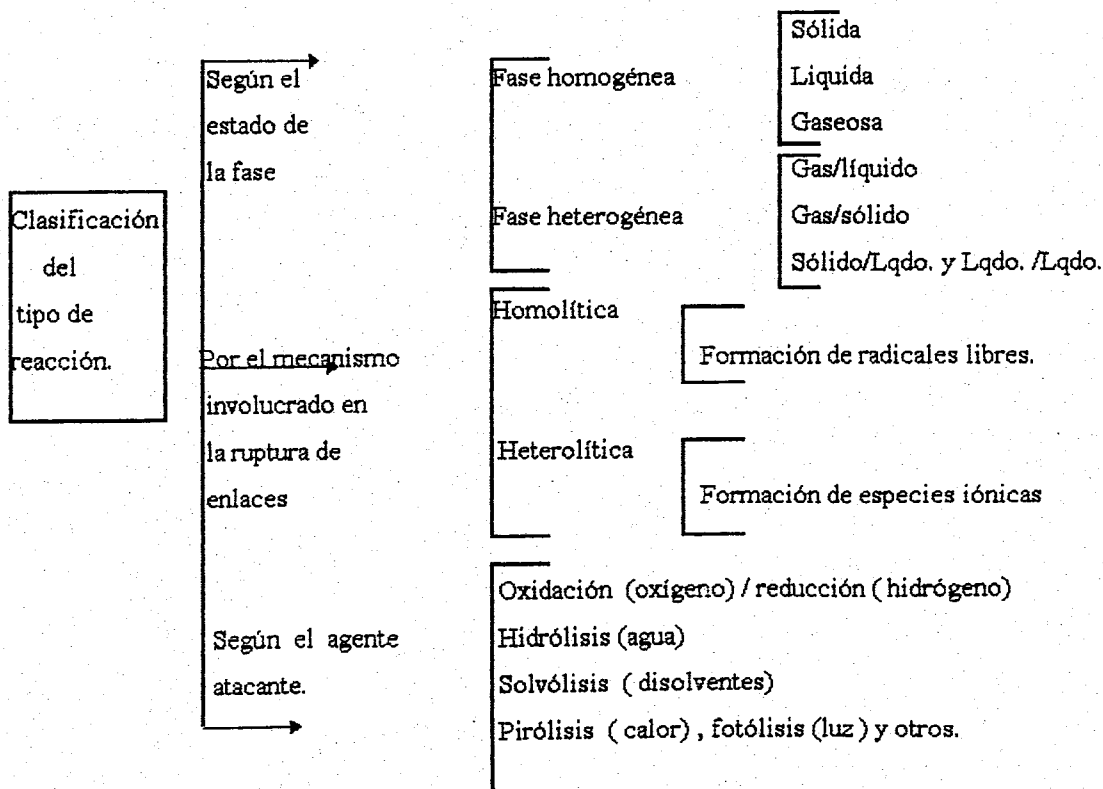


Las reacciones se pueden entender como un proceso de transformación de moléculas en otros que originalmente no estaban presentes, las posibilidades bajo las cuales esto puede ocurrir, corresponderán a los siguientes tipos generales de reacción:



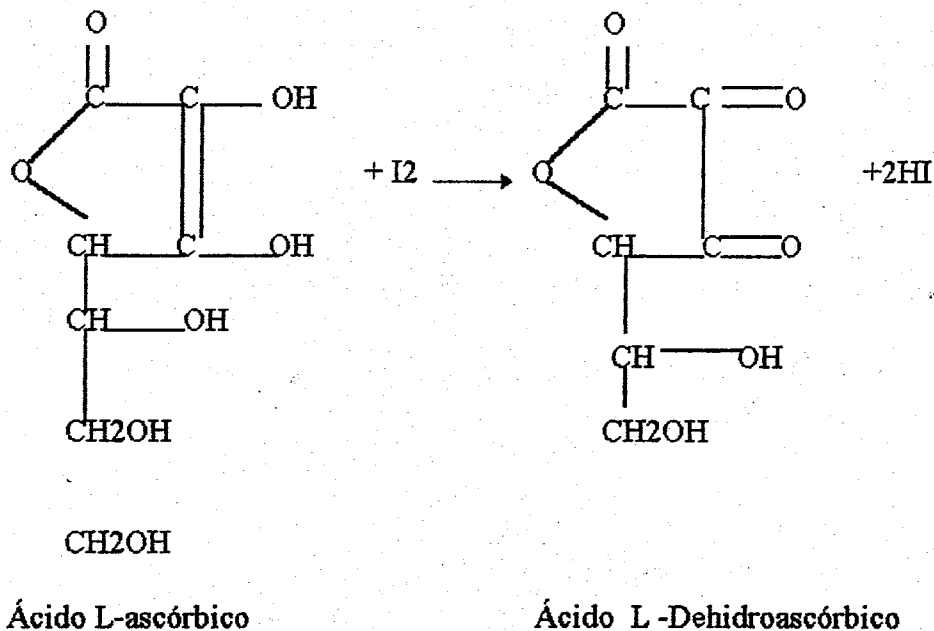
No sobra advertir, que toda reacción implica la manifestación de uno o mas de estos tipos fundamentales y cualquier otro intento de clasificación de las reacciones, como el que se cita a continuación en la figura No.10, siempre los llevará implícitos, pues todo proceso ocurrirá a través de ellos (1,3).

Figura No. 10



B. Método yodimétrico en la determinación del ácido ascórbico

Se basa este método en la reacción que ocurre entre el ácido L-ascórbico y el yodo dando lugar a la formación de ácido dehidroascórbico y ácido yodhídrico según la siguiente ecuación:



Las soluciones de las muestras en estas dosificaciones, deben hacerse en agua destilada desprovista de anhídrido carbónico usando, además, ácido sulfúrico diluido, titulando con solución de yodo 0.1 N, según método indicado en la USP (3, 8).