

302927

2
24

"PROYECTO DE PRACTICAS PARA ESTABILIDAD Y
DISEÑO DE MEDICAMENTOS COMPROBANDO
SU EFECTIVIDAD"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

LETICIA MENDOZA GONZALEZ

ASESOR DE TESIS: M.C VERONICA RODRIGUEZ LOPEZ.
O.F.B. SANTIAGO SALAZAR.

MEXICO, D. F.

1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

258240



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRAGECIMIENTOS:

**LE DOY GRACIAS ADIOS POR
PERMITIRME LLEGAR A
ESTE MOMENTO.**

**GRACIAS A MIS PADRES SRA.
JUANA, SR. SATURNINO POR
IMPULSARME, APOYARME Y
SIEMPRE ESTAR CON MIGO,
YA QUE ES LA MAYOR HEREN
CIA QUE ME HAN DADO.**

**TAMBIEN AGRADECER AL SR.
BENJAMIN HERNANDEZ POR
EL APOYO RECIBIDO YA QUE
SIN SU AYUDA NONUBIECE
CULMINADO ESTA ETAPA.**

**AGRADESCO AMIS DOS GRAN
DES ACESORES LA M.EN C.
VERONICA RODRIGUEZ LOPEZ
Y AL PROF. SANTIAGO SALAZAR
POR EL TIEMPO BRINDADO
SUS CONCEJOS Y SUJERENCIAS.**

**UN AGRADECIMIENTO IMPORTANTE
PARA LA UVM POR EL APOYO E
INTALACIONES PRESTADAS PARA
ESTE TRABAJO, ASI MISMO A LA
EMPRESA PSICOFARMA S.A. DE C.V.
POR EL TIEMPO Y COMPRESION.**

INDICE

	página
Lista de abreviaturas	
1.- Introducción	1 - 2
1.1. Normas oficiales que rigen la estabilidad de los medicamentos.	3 - 11
1.2. Protocolo de estabilidad.	12 - 13
1.3. Prevención y seguridad en el laboratorio.	14 - 15
2.- Proyecto de prácticas	
Práctica No. 1. Determinación de la velocidad y orden de una reacción de degradación del ácido acetil salicílico.	16 - 23
Práctica No. 2. Factores que influyen en el diseño y estabilidad de medicamentos.	24 - 30
Práctica No.3. Identificación de las condiciones de degradación de un medicamento.	31 - 35
Práctica No. 4. Determinación del período útil de un medicamento por el método de envejecimiento acelerado.	36 - 40
Práctica No. 5. Factores que afectan la estabilidad de un medicamento. Adyuvantes.	41 - 45
3.- Resultados.	46 - 52
4.- Conclusiones.	53 - 54
5.- Apendices.	
5.1 Datos sobre los reactivos y materias primas utilizadas en las practicas.	55 - 65
5.2. Problemas adicionales.	66 - 73
6.- Bibliografía.	74 - 75

ABREVIATURAS

N= normalidad

M= molaridad

p.c.= punto de congelación

p.eb.= punto de ebullición

p.f. = punto de fusión

S.I.= solución indicadora

mL = mililitros

mg = miligramos

g = gramos

nm = nanometros

INTRODUCCION

El propósito de evaluar la estabilidad de los medicamentos es determinar el lapso de tiempo y las condiciones de almacenamiento que garanticen que sus características químicas, físicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas permanezcan dentro de sus límites establecidos. (Guidelines for submitting documentation for the Stability, 1992, Asociación farmacéutica mexicana.) El problema de la estabilidad de los medicamentos existe desde el comienzo mismo de su tecnología, y en los últimos años han variado muchos conceptos sobre el mismo, consecuencia del progreso científico.

En la era galénica, el farmacéutico enfrentaba la elaboración de medicamentos magisteriales (preparados en el momento) y los oficiales (conservado en la farmacia después de haber sido preparado por el farmacéutico), pero respetando las fórmulas codificadas inscritas en las farmacopeas. (Helman, 1982)

Debe tomarse en cuenta que los medicamentos magisteriales no necesitaban condiciones de almacenamiento, pues se usaban en lapsos cortos de tiempo. En cambio los preparados oficiales se preparaban en grandes cantidades y por ello el farmacéutico necesitaba asegurar las condiciones de estabilidad, lo que implicaba una garantía de su actividad, eficacia y pureza. Tanto los fármacos como excipientes ya habían sido estudiados y conocidos con anterioridad por el farmacéutico, para asegurarse de su origen y buena conservación, sin inquietarse por la realización de ensayos de laboratorio para verificar la estabilidad de los fármacos ni el producto resultante. Las materias primas y los preparados oficiales se consideraban estables en las condiciones normales de conservación y por lo tanto, toca al farmacéutico verificar si esas condiciones eran efectivamente normales. Se exigía que cada vez que un farmacéutico procesará un medicamento o un fármaco, debía examinarlos para ver si su aspecto, color, sabor eran normales, lo que exigía de él una completa familiaridad con todas las materias utilizadas en farmacia.

A partir de la Primera Guerra Mundial comienza otra era "la especialidad farmacéutico Industrial". Algunos farmacéuticos comenzaron a preparar diversas fórmulas con criterios muy personales, dándoles el carácter de medicamento compuesto. El farmacéutico poco a poco deja la farmacia para establecer un laboratorio de preparados oficiales estandarizados o algunas fórmulas de su propiedad, que convenientemente envasados son distribuidos en las farmacias. En este momento es cuando comienza a preocupar el problema de la estabilidad del medicamento.

Junto con la profundización de los estudios correspondientes, se produce el desarrollo de la Industria Farmacéutica, constituyéndose empresas cuyo campo de acción extendían los límites nacionales. Esto obligó a asegurar la estabilidad del medicamento por dos, tres o más años, y a diferentes condiciones climáticas. (Remington, 1991), (Helman, 1982).

Es conocido que con el tiempo los preparados farmacéuticos pueden sufrir diversas alteraciones durante su almacenaje, distribución y consumo humano, esto debido a factores tales como temperatura, humedad, porcentaje de luz, presión, etc. (Esthei, 1975)

El Q.F.B. debe estar en condiciones de proveer la prueba que de la constancia de tener el principio activo en intervalos adecuados durante cierto tiempo. Se admiten en general que esté, intervalo puede ser de 5 años; si la fecha límite de utilización es menor, queda obligado el laboratorio a establecer en el envase, y el farmacéutico que dispensa el producto no debe extenderlo después de ella.

Por todo ello es fundamental y de vital importancia preparar profesionales farmacéuticos que tengan las bases y conocimientos necesarios para poder enfrentar éste reto. La materia de estabilidad y diseño de medicamentos pretende otorgar al estudiante los conocimientos necesarios para responder a este reto. El presente manual tiene como objetivo reforzar los conocimientos teóricos a través de la práctica de la evaluación de estabilidad y diseño de medicamentos.

NORMAS OFICIALES QUE RIGEN LA ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-073-SSA1-1993, ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS.

Para efectos de la presente Norma se entiende por:

Condiciones de almacenamiento particulares. Las condiciones específicas y diferentes a las condiciones normales de almacenamiento, las cuales se indican en el marbete del medicamento.

Condiciones de almacenamiento normales. La conservación de los medicamentos en locales secos (no más de 65% de humedad relativa), bien ventilados a temperatura ambiente (entre 15°C y 30 °C), al abrigo de la luz intensa y de olores extraños u otras formas de contaminación.

Estudios de estabilidad. Pruebas que se efectúan a un medicamento para determinar el periodo de caducidad y condiciones de almacenamiento en que sus características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas permanecen dentro de límites especificados, bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz.

Estabilidades aceleradas. Estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento.

Estudios de estabilidad a largo plazo (tiempo real). Son aquellos en los que se evalúan las características físicas, químicas, fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el periodo de caducidad bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares.

Estudios de anaquel. Estudio diseñado para verificar la estabilidad del medicamento a partir de lotes de producción almacenados, en las condiciones normales o particulares establecidas.

Fármaco. Toda sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenta en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

Fecha de caducidad. Fecha que se indica en el material de envase primario o secundario y que determina el periodo de vida útil del medicamento. Se calcula a partir de la fecha de fabricación y se toma en cuenta el periodo de caducidad.

Periodo de caducidad. Es el tiempo estimado durante el cual el lote de producto permanece dentro de las especificaciones si se conserva bajo condiciones de almacenamiento normales y particulares. Este periodo no debe exceder de 5 años.

Periodo de caducidad tentativo. Es el periodo de caducidad provisional que la Secretaría de Salud autoriza en base a los resultados de los estudios de estabilidad acelerada presentados en el paquete de registro del producto.

Forma farmacéutica. Es la mezcla de uno o más fármacos con o sin aditivos, que presentan características para su adecuada dosificación y administración.

Lote. Cantidad de un fármaco o medicamento que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es la homogeneidad.

Lote piloto. Fabricación de un medicamento, por un procedimiento representativo y que simule aquel que será utilizado durante la producción rutinaria para comercialización.

Lote de producción. Lote destinado para los fines de comercialización.

Medicamento. Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tengan efecto terapéutico, preventivo, rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presenten en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos, rehabilitatorios.

Métodos analíticos indicativos de estabilidad. Método analítico cuantitativo basado en las características químicas estructurales o en las propiedades biológicas de cada fármaco de un medicamento capaz de distinguir cada ingrediente activo de otras sustancias y de sus productos de degradación, de manera que el fármaco pueda ser cuantificado con exactitud y precisión.

Protocolo de estabilidad. Conjunto de indicaciones relativas al manejo de su muestra, a las pruebas, métodos y condiciones del estudio de estabilidad (tiempo, temperatura, humedad, luz, frecuencia de los análisis).

Envase primario. Recipiente o material que está en contacto con el medicamento.

Envase secundario. Material de empaque dentro del cual se coloca el envase primario.

Validación. Acción de probar que cualquier material, proceso, procedimiento, actividad, equipo o mecanismo empleado en la fabricación o control debe lograr los resultados para los cuales se destina.

La validación de un método analítico debe de cumplir con las características de linealidad, exactitud, precisión, reproducibilidad o repetibilidad y especificidad.

Linealidad. La linealidad de un sistema o método analítico es su habilidad para asegurar que los resultados analíticos, los cuales pueden ser obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un intervalo determinado.

Exactitud. La exactitud de un método analítico es una concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. Se expresa como el porcentaje de recobro obtenido del análisis de muestras a las que se les han adicionado cantidades conocidas de la sustancia.

Precisión. La precisión de un método analítico es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestreos de una muestra homogénea del producto. Usualmente se expresa en términos de Desviación Estándar o de Coeficiente de Variación.

Reproducibilidad. Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo condiciones diferentes (diferentes analistas, en diferentes días, en el mismo laboratorio o diferente utilizando el mismo o diferente equipo).

Repetibilidad. Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones de la muestra.

Especificidad. Es la habilidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente a la sustancia de interés y no a otros componentes de la muestra.

Símbolos y Abreviaturas.

- ± más menos
- % por ciento
- °C grados centígrados

Condiciones específicas.

Estudios de Estabilidad Acelerada. Para registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro. Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción con la formalicen y el material de envase sometidos a registro, de acuerdo al siguiente cuadro:

A.- Medicamentos con fármacos nuevos:

Tiempo 180 días

Condiciones de almacenamiento:	Análisis:
40°C ± 2°C con 75 por ciento de humedad relativa ± 5 por ciento para formas farmacéuticas sólidas.	30, 60, 90, y 180 días.
40°C ± 2°C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60, 90 y 180 días.
30°C ± 2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial, 90 y 180 días.

B.- Medicamentos con fármacos conocidos:

Tiempo: 90 días

Condiciones de almacenamiento:	Análisis:
40°C ± 2°C con 75 por ciento de humedad relativa ± 5 por ciento para formas farmacéuticas sólidas.	30, 60 y 90 días.
40°C ± 2°C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60 y 90 días.
30°C ± 2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial y 90 días.

El material del envase primario de un medicamento con un fármaco fotosensible, debe proporcionar protección a la luz y para demostrar que el producto es estable. Evaluar un lote conservado bajo condiciones de la luz natural o de luz artificial que semejen las condiciones naturales, durante un periodo de tres meses con análisis inicial y final.

Quando un medicamento en particular no puedan cumplir con los requisitos de tiempo, humedad o temperatura descrita en el punto anterior, se debe realizar estudios de estabilidad a largo plazo bajo las condiciones particulares y el tiempo en que se propone conservar y usar el producto.

Estudios de estabilidad a largo plazo. Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción en las condiciones de temperatura ($30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) particulares, por un periodo mínimo igual al periodo de caducidad tentativo, para confirmarlo. Analizar cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo año y después anualmente.

Estudios de anaquel. El número de lotes que se deben analizar anualmente es el siguiente:

Número de lotes fabricados por año	Número de lotes analizados por año
1 a 20	1
más de 20	2

Quando un medicamento sea reprocesado, se debe tener toda la información del proceso firmada por el químico responsable. Quando el reproceso implique cambios significativos respecto al reproceso original, se deben confirmar la estabilidad del lote con el análisis adicional a un tiempo y temperatura máximos que demuestren que el reproceso no modifica las especificaciones del producto.

Quando se cambie el método analítico durante el estudio de estabilidad, se debe demostrar que los dos métodos son equivalentes mediante el proceso de validación.

Para justificar cualquier cambio en el tipo de material de envase primario se deben llevar a cabo un estudio de estabilidad.

En cualquier cambio en la composición del material de empaque y contenedor que esté en contacto con el producto debe de justificar que el fármaco o medicamento es tan estable como el original.

En cualquier modificación significativa a la fórmula o al proceso de fabricación originales del medicamento registrado, el fabricante debe de justificar los cambios, con un estudio de estabilidad como se indica en los puntos anteriores de al menos dos lotes y con el cual se demuestre que el medicamento es tan estable como el original, asignándole la misma caducidad que el medicamento tenía antes de la modificación.

Los resultados de los estudios de estabilidad sólo serán admitidos en papel membretado del fabricante reconocido por la autoridad sanitaria y firmados por el químico responsable del laboratorio.

Para medicamentos importados, la información debe ser firmada por el profesional responsable del laboratorio fabricante y por el químico responsable del laboratorio titular del registro en México.

Todos los análisis que se lleven a cabo durante el estudio de estabilidad de cualquier medicamento, deben hacerse por duplicado y reportarse con métodos indicativos de estabilidad.

Los reportes de los estudios de estabilidad de medicamentos deben proporcionar la siguiente información:

1.- Información general del medicamento:

1.1.- Denominación distintiva o marca comercial.

1.2.- Forma farmacéutica y concentración.

1.3.- Proveedor del fármaco.

1.4.- Fórmula cuantitativa unitaria y por tamaño del lote, incluyendo la variación justificada del ajuste de los aditivos.

2.- Información general, especificaciones y métodos analíticos:

2.1.- Límites de aceptación justificados para las características físicas, químicas, microbiológicas y biológicas, así como la presencia en su caso, de el o los productos de degradación en forma cualitativa y cuantitativa.

2.2.- Metodología utilizada para cada parámetro medido.

2.3.- Información de la linealidad, precisión, exactitud, reproducibilidad, repetibilidad y especificidad del método analítico indicativo de estabilidad.

3.- Protocolo del estudio.

3.1.- Descripción del estudio, incluyendo:

3.1.1.- Número de lotes seleccionados.

3.1.2.- Tiempo de muestreo.

3.1.3.- Para medicamentos que deben ser reconstituidos datos de estabilidad de la formulación tanto antes como después de la reconstitución.

3.2.- Condiciones de almacenamiento.

4.- Análisis de los datos y conclusiones.

4.1.- Evaluación de los datos incluyendo cálculos, si procede.

4.2.- Proposición de la fecha de caducidad y justificación.

4.3.- En el caso de determinar la potencia por método químico, en productos biológicos, se debe demostrar su equivalencia con el método biológico.

5.- Resumen general del procedimiento de manufactura de los lotes empleados en el estudio.

6.- Bibliografía.

Fármacos.

Para fines de registro de un medicamento con fármacos nuevos en México, el fabricante del medicamento debe presentar ante la Secretaría de Salud estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo de tres lotes del (los) fármaco (s) efectuados por el fabricante de los mismos, utilizando métodos analíticos validados.

Los estudios de estabilidad deben presentarse en papel membretado y firmados por el Químico responsable del fabricante del fármaco así como por el Químico responsable del laboratorio titular del registro del medicamento en México.

Medicamentos.

El estudio de estabilidad de un medicamento debe incluir las pruebas para las características mencionadas a continuación en cada una de las formas farmacéuticas. Cuando el medicamento no requiere de alguna de las pruebas indicadas, se deberá sustentar técnicamente su eliminación.

En el caso de sustancias relacionadas y productos de degradación, se determinarán únicamente si la monografía correspondiente así lo establece.

TABLETAS Y GRAGEAS. Los parámetros a evaluar son: Concentración del fármaco, características organolépticas, desintegración y disolución, humedad cuando proceda.

CAPSULAS Y OBLEAS. Los parámetros a evaluar son: Concentración del fármaco, características organolépticas del contenido y de la cápsula u oblea, desintegración y disolución, humedad cuando proceda.

EMULSIONES. Los parámetros a evaluar son: Concentración del fármaco, características organolépticas, viscosidad; y cuando proceda: pruebas de eficacia de conservadores y valoración de los mismos, límites microbianos, esterilidad y prueba de irritabilidad ocular o de piel, en análisis inicial y final. Todos los estudios deben llevarse a cabo en muestras en contacto con el tapón para determinar si existe alguna interacción entre ellos, que afecte la estabilidad del producto.

SOLUCIONES Y SUSPENSIONES. Los parámetros a evaluar son la concentración del fármaco, características organolépticas, pH, límites microbianos, y cuando proceda: resuspendibilidad (en suspensiones) , pérdida de peso (envase de plástico), prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos, esterilidad, materia particulada y pruebas de irritabilidad ocular o en piel, éstas se deben llevar a cabo en análisis inicial y final. Todos los estudios deben llevarse a cabo en muestras en contacto con el tapón para determinar si existe alguna interacción, que afecte la estabilidad del producto.

POLVOS Y LIOFILIZADOS. Los parámetros a evaluar son: concentración del fármaco, características organolépticas, humedad; y cuando proceda prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos, esterilidad, éstas se deben llevar a cabo en análisis inicial y final. Si el producto es para reconstituir, se deben preparar de acuerdo a las instrucciones indicadas en la etiqueta y los parámetros a examinar durante el periodo de conservación recomendado son: Concentración del fármaco, características organolépticas y pH.

AEROSOLES Y NEBULIZADORES. Los parámetros a evaluar son: Concentración del fármaco, dosis entregadas, (mg/acción de la válvula), características organolépticas, tamaño de partícula (suspensiones). Se deben considerar las especificaciones para límites microbianos o la cuenta total de microorganismos aerobios, cocos gram positivos y estafilococos coagulasa positiva, cuando proceda.

CREMAS, GELES, PASTAS Y UNGÜENTOS (POMADAS). Los parámetros a evaluar son: Concentración del fármaco, características organolépticas, homogeneidad penetrabilidad y viscosidad; y cuando proceda pH, prueba de eficacia de conservadores y valoración del mismo, tamaño de partícula, pérdida de peso (envase de plástico), esterilidad y prueba de irritabilidad ocular o en piel, límites microbianos; estas pruebas se deben llevar a cabo en análisis inicial y final.

SUPOSITORIOS Y OVULOS. Los parámetros a evaluar son: Concentración del fármaco, temperatura de fusión, características organolépticas, disolución y tiempo de licuefacción.

Si existen otros parámetros físicos, químicos o biológicos del medicamento no mencionados en esta norma que se vean afectados durante el estudio de estabilidad, se deben de determinar de acuerdo a lo que establece la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus Suplementos, así como lo que marca la bibliografía internacional reconocida.

Para las formas farmacéuticas no incluidas en esta norma, las pruebas físicas, fisicoquímicas, químicas, microbiológicas que se deben efectuar durante un estudio de estabilidad son, de las que incluya la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus Suplementos las que resulten indicativas de estabilidad. En caso de no existir en ésta lo que marca la bibliografía internacional reconocida.

Para obtener un periodo de caducidad tentativa de 24 meses, se requiere de los datos analíticos de los estudios de estabilidad acelerada, que demuestren que no hay cambios en los límites de especificaciones, definidos como:

- 1.- Por ciento de pérdida de la potencia inicial, por abajo del límite inferior especificado en la monografía del producto.
- 2.- Cualquier producto de degradación que exceda su límite de especificación.
- 3.- Cuando se excedan límites de pH.
- 4.- Cuando se excedan los límites de especificaciones de disolución.
- 5.- Cuando no cumpla con las especificaciones de apariencia y propiedades físicas.
- 6.- Cuando se excedan los límites microbiológicos y biológicos. Estos datos deben ser confirmados con los estudios de estabilidad a largo plazo.

Los datos de estabilidad a largo plazo para confirmar el periodo de caducidad tentativo, deben ser enviados a la Secretaría de Salud por el titular del registro en un plazo no mayor de 6 meses, después de que los lotes utilizados para el registro, cumplan con este término.

La fecha de caducidad tentativa otorgada por la Secretaría de Salud puede ser ampliada por el tiempo solicitado por el fabricante cuando se justifique con la presentación de los datos de estabilidad de tres lotes de producción estudiados a largo plazo.

Para aquellos medicamentos en los cuales se desee ampliar el periodo de caducidad a 36 meses o que se encuentren en el mercado sin indicar fecha de caducidad, ésta se debe fijar con estudios de estabilidad de tres lotes bajo cualquiera de las siguientes condiciones:

- 1.- Un año a temperatura de anaquel más tres meses a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ con 75% de humedad relativa para sólidos y a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ para líquidos y semisólidos.
- 2.- Dos años a temperatura de anaquel más un año a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.
- 3.- 48 meses a temperatura de anaquel.

En cualquiera de los casos se debe confirmar el plazo de caducidad tentativa con estudios de estabilidad a largo plazo.

En los casos en que un medicamento se indique por el fabricante para ser utilizado adicionado de otro, como en el caso de parenterales, vitaminas, entre otros, la mezcla debe ser estudiada de acuerdo a lo indicado en el etiquetado, en cuanto a la estabilidad de los fármacos.

Tratándose de productos biológicos, además de los parámetros en la forma farmacéutica descrita, se requiere de evaluar su potencia como actividad biológica, de acuerdo a lo que establece la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus Suplementos. En caso de no existir es ésta, lo que marque la bibliografía internacional reconocida.

Cuando un medicamento tiene la misma fórmula cualitativa en el mismo material de envase, en presentaciones con diferentes concentraciones del fármaco, se deben presentar los estudio de estabilidad de las presentaciones con la menor y mayor concentración del fármaco.

Para medicamentos de importación la fecha de caducidad tentativo debe ser confirmado con estudios de estabilidad a largo plazo, de muestras conservadas en México; las expresiones deben ser concertadas y evaluadas con la Secretaría de Salud.

Para medicamentos con fármacos nuevos, durante los estudios clínicos de fases I, II, III y IV se deben guardar muestras del material clínico y analizar al inicio y cuando menos al tiempo máximo de duración del estudio.

Concordancia con normas internacionales

Esta norma está parcialmente homologada con lo que se estableció en la Conferencia Internacional de Armonización (ICH): "Harmonisation of Stability Testing Requirements", abril 1992.

Bibliografía

Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos 6^{ta}. Edición 1994 y su Suplemento No. 1.

Ley General de Salud de 1993.

Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios.

ONM-Z-13 Guía para la redacción, estructuración y presentación de las Normas Oficiales Mexicanas.

"Guideline for Submitting documentation for the stability of human drugs and biologicals". Center for Drugs and Biologics Food and Drug Administration Department of health and Human Services. (USA). February, 1987.

"The design of stability trials"

The European Organization for Quality Control Section for Quality Control in Pharmaceutical and Cosmetic Industries. Zurich, april 1986.

"Harmonization of stability testing requirements"

The Regulatory Affairs Journal, august 1992.

Observancia de la Norma

La vigilancia del cumplimiento de la presente norma corresponde a la Secretaria de Salud, cuyo personal realizará la vigilancia y verificación de la misma.

Vigencia

Esta Norma Oficial Mexicana entrará en vigor con carácter de obligatoria, a partir del día siguiente a su publicación en el Diario Oficial de la federación.

México, D.F., a 22 de noviembre de 1995.

PROTOCOLO DE ESTABILIDAD

Aunque hay extensa variación en los protocolos de estabilidad dentro de la industria farmacéutica, algunos parámetros generales pueden ser descritos. Sin embargo dependerá primero de los objetivos de estudio. Por ejemplo, pruebas realizadas determinarán los efectos que provocan los altos niveles de humedad en un nuevo fármaco y en un producto ya estabilizado, realizándose pruebas diferentes en un producto estabilizado para confirmar estas estabilidades.

Más allá de esas diferencias de objetivos, es más bien reconocer que las características de identidad sobre un producto es un factor secundario mayor en estudio. Primeramente, saber como enfatizar una formulación revisada para comprobar estudios de estabilidad, en parte, para saber más o menos como se comporta la sustancia activa del fármaco.

Los objetivos del estudio, las características químicas de identidad, los cambios a saber del nuevo producto formulado, van siguiendo diferentes pasos. Para nuestros propósitos, podemos definir 6 pasos a desarrollar para un nuevo producto:

- 1.- Preformulación.
- 2.- Desarrollo de la formulación.
- 3.- Producto procesado.
- 4.- Producto nuevo.
- 5.- Producto estabilizado.
- 6.- Producto aprobado.

La primera condición de importancia para un nuevo producto estable emerge en el paso de preformulación. Como pasos progresivos son, Químicos, Analíticos, Físicos son desarrollados datos para el nuevo fármaco esto para facilitar estudios de formulación, desarrollar ensayos a gran escala. En consecuencia, son producidas sustancias toxicológicas para estudios iniciales en animales. Los objetivos para estudio de estabilidad son los siguientes:

- _ Determinar reactividad del fármaco.
- _ Establecer si no hay gastos especiales y si su almacenamiento requiere protección del fármaco.
- _ Asegurar que la potencia y niveles significantes de degradación del producto tóxico son documentados durante la vida de los materiales.
- _ Tener los datos arrojados para subsecuentes estudios de estabilidad del fármaco formulado.
- _ Determinar algunas interacción probable entre los excipientes de la formulación y el fármaco.
- _ Durante el paso de desarrollo de formulación, simultáneamente se desarrollan estudios de formulación y determinaciones clínicas preliminares de seguridad y eficacia del fármaco usualmente procesado. Estudios importantes de estabilidad son los siguientes:
- _ Determinar alguna formulación experimental de reactivos y productos de degradación significantes del fármaco.
- _ Comparar características de estabilidad de varias formulaciones experimentales y envases.
- _ Colectar información preliminar respecto a posibles factores que afectan la estabilidad.

Contar con los valores de todos los parámetros críticos cualitativos de formulaciones usadas en el material clínico a satisfacer satisfactoriamente y eficazmente como una función de edad.

Asegurar que el material usado en la clínica es satisfactorio.

Estimar una aproximación de la vida media para el producto eventual.

Durante el desarrollo de los pasos para los productos propuestos desde la síntesis u origen del fármaco, la formulación y proceso, sistema contenedor cerrado son establecidos para el producto eventual, basado sobre especificaciones regulatorias y consideraciones propuestas. Previos estudios de estabilidad están produciendo información comprensiva del fármaco y formulación (s).

Cerca de la terminación producto procesado son producidos lotes a gran escala del nuevo producto y hacen con frecuencia el primer producto para mercado. Un número apropiado de muestras de esos lotes son transferidos al un nuevo programa para confirmar los perfiles de estabilidad establecidos. Esos estudios normalmente son menos intensivos que los efectuados durante el producto en proceso, dependiendo de los datos ya evaluados. De todos estos estudios se arrojan resultados que justifican el periodo máximo de expedición.

Durante el paso de producto estabilizado, un documento de manufactura de proceso está realizado donde se indica el periodo de expedición, basado científicamente en todas las consideraciones generales que están consideradas. Lotes representativos son producidos para confirmar estabilidad.

Cuando es necesariamente o conveniente algún cambio de aspecto del proceso/ formulación/ combinación de envases de un producto estabilizado se adicionan estudios de estabilidad que puedan justificar estos eventos severos que puedan tener influencia. Por instancia el origen o proceso de manufactura pueden cambiar por una sustancia activa; el proceso de manufactura puede ser alterado por una formulación; esto necesariamente puede ser modificada la formulación con cambios en excipientes, proporción, colores y al gusto; o esto puede ser un cambio en el material de envase que viene en contacto directo con la forma farmacéutica. Cuando tales cambios son anticipados, un científico recomendará que hacer en lo concerniente a sus efectos probables o estabilidad del producto. Tal recomendación será basada en conocimientos adquiridos durante la preformulación, desarrollo de formulación, nuevo producto y pasos del producto estabilizado.

Si el cambio es probable a influenciar la estabilidad, un programa de producto revizado es regido. Generalmente, estudios acelerados en corto-tiempo son llevados, realizando una comparación del producto revizado con el del producto original revizado. Los datos de estas comparaciones bajo condiciones aceleradas son la llave a esta fase en determinar los efectos que tuvo la estabilidad en un tiempo corto. Las conclusiones extraídas de la revisión total y cambios serán confirmados con estudios normales en tiempos completos.

SEGURIDAD EN EL LABORATOR

La seguridad tiene que ser la primera de nuestras preocupaciones. Debe educarnos para tener una "ética de seguridad" con la que iniciemos nuestras actividades cada día. Estas acciones de seguridad deben convertirse en un hábito para iniciar nuestro trabajo cotidiano en el laboratorio.

A continuación, se citan las principales reglas de higiene y seguridad que se deberán observar y aplicar mientras se encuentre en el laboratorio.

- 1.- Dentro del laboratorio es obligatorio el uso de la bata de algodón y lentes de protección.
- 2.- Eliminar de la zona de trabajo los artículos personales (libros, bolsas.etc.)
- 3.- Está terminantemente prohibido fumar en el laboratorio, así como ingerir alimentos o bebidas.
- 4.- Tener cuidado en el manejo de reactivos inflamables y sustancias corrosivas.
- 5.- En ninguna práctica el alumno podrá pipetear las diversas soluciones con la boca. Es obligatorio el uso de perrillas para tal fin.
- 6.- Para estas practicas es indispensable que el alumno pese con exactitud, porque esté parametro es indispensable para alcanzar los objetivos planteados.
- 7.- Se hace responsable del material en el momento de recibir la charola, por lo tanto se les aconseja revisar con todo cuidado.
- 8.- El material a utilizar deberá estar completamente limpio y seco, debido a que puede interferir en las lecturas hechas y dar resultados erroneos.
- 9.- El área de trabajo siempre debe estar limpia , libre de material y reactivos no indicados.
- 10.- Se deben respetar los tiempos estipulados, así mismo como temperaturas.
- 11.- Todas las sustancias, soluciones y recativos a utilizar deben estar debidamente etiquetados.

12.- No usar el material de laboratorio como recipiente para comer o beber. No se debe comer en el laboratorio, porque siempre hay posibilidad de contaminar los alimentos, bebidas y manos con sustancias tóxicas o corrosivas.

13.- Lavar las manos periódicamente, especialmente antes de ingerir alimentos.

14.- Leer las etiquetas antes de usar los reactivos. Nunca regresar el reactivo sin usar al frasco. Si se tomó una cantidad excesiva de reactivo, dejar el exceso para otro estudiante o transvasarlo a un frasco y etiquetarlo.

15.- Nunca probar el sabor de un reactivo. Cuando se necesite oler un reactivo, no hacerlo directamente del recipiente; abanicar con la mano los vapores y, entonces, oler.

16.- Nunca verter agua sobre un ácido concentrado. Siempre agregar lentamente el ácido sobre el agua mientras se mezclan.

17.- Verter los líquidos que ya no sirven en los recipientes exprofeso. Si no los hubiera, neutralizar y tirarlos directamente en el desagüe y después dejar correr el agua durante un tiempo para diluir los reactivos y disminuir cualquier efecto corrosivo.

18.- No tirar los sólidos en el lavabo.

19.- Los disolventes orgánicos son insolubles en el agua, para eliminarlos deben depositarse en un recipiente exprofeso y controlado por los laboratoristas.

PROTOCOLO DE PRACTICAS

DETERMINACION DE LA VELOCIDAD Y ORDEN DE LA REACCION DE DEGRADACION DEL ACIDO ACETIL SALICILICO.

OBJETIVOS.

Establecer la relación que existe entre algunos parámetros cinéticos (velocidad y orden de reacción) y su estabilidad.

Establecer la relación que existe entre la velocidad y el orden de una reacción con el problema de la estabilidad.

Representará gráficamente los valores obtenidos y la importancia de ellos.

MATERIAL

- 10 Matraces Erlenmeyer de 250 ml.
- 1 Probeta de 100 ml.
- 2 Pipetas graduadas de 5 ml.
- 1 Bureta graduada de 50 ml.
- 1 Pinzas para bureta.
- 1 Soporte universal.
- 1 Baño maria.
- 1 Cronómetro
- 1 Pipeta volumétrica de 10 ml.
- 5 Agitadores magnéticos.
- 1 Plancha magnética.
- 1 Espátula.
- 1 Balanza analítica.
- 1 Vaso de p.p. de 250 ml.

REACTIVOS

- Solución de hidróxido de sodio 0.5 N.
- Solución de ácido sulfúrico 0.5 N.
- S.I. de fenolftaleína.
- Tabletas de ácido acetil salicílico de 500 mg.

ANTECEDENTES TEORICOS

La predicción de la estabilidad de los sistemas farmacéuticos se establece mediante expresiones matemáticas que permiten el cálculo de la velocidad de reacción química. La velocidad de una reacción es aquella con la cual cambia la concentración de un reactivo que interviene en la reacción con respecto al tiempo.

Se entiende por reactivo la sustancia o las sustancias de las cuales se parte, lo que llamamos estado inicial (E.I.); mientras que el producto resultante es la sustancia o sustancias que se forman, o sea el estado final (E.F.). La velocidad de la reacción resulta ser proporcional a la concentración de los reactivos en función del tiempo, con excepción de la reacción de cero orden. El orden de una reacción está dado por los exponentes de cada reactivo. (Estabilidad de medicamentos, Norma Ethel, 1975)

EXPRESIONES MATEMATICAS DEL ORDEN DE UNA REACCION.

Reacción de cero orden: La velocidad de reacción es independiente de la concentración de los reactivos.

$$V = K$$

$$-dx = K \cdot dt$$

$$K = C_0 - C / t$$

La representación de la concentración en función del tiempo, en una reacción de orden cero, es una recta cuya pendiente es la constante de velocidad de reacción (K) y la ordenada al origen es la concentración inicial (C₀), siempre (-) ó sea (-K).

Reacción de primer orden: La velocidad de reacción es proporcional a la concentración de uno de sus reactivos.

$$-dx = K \cdot dt$$

$$x$$

$$K = 1/t \ln C_0/C$$

Si se reemplaza a C por t por valores sucesivos obtenidos experimentalmente y el valor de K se mantiene sensiblemente constante, se concluye que la reacción es de primer orden.

Reacción de segundo orden: La velocidad de la reacción es proporcional a la concentración de 2 reactivos, a la segunda potencia de uno de ellos.

$$V = K (A)^2$$

$$- \frac{dx}{dt} = Kx^2 \quad x = \text{uno de los reactivos.}$$

$$1/C = 1/C_0 + Kt$$

La representación gráfica de $1/C$ en función del tiempo es una recta de pendiente K y ordenada al origen $1/C_0$.

Cuando la velocidad de reacción depende de la segunda potencia de la concentración de uno de los reactivos:

$$V = (A)^2$$

$$K = 1/t (1/C - 1/C_0)$$

El tiempo llamado de vida media y el t_{90} . (Kenneth, Connors. 1986)

Es común encontrar como dato en los estudios de estabilidad, en lugar del valor de la constante de velocidad (K), el llamado tiempo de vida media ($t_{1/2}$), en que la concentración de la droga ha bajado a la mitad; o el tiempo en que la concentración de la droga es el 90%, del valor t_{90} ; también llamado $t_{10\%}$. (cuando la reacción ha avanzado un 10%).

$$\text{Para orden cero: } t_{1/2} = C_0 / 2K \quad t_{90\%} = 0.1C_0 / K$$

$$\text{Para primer orden: } \ln C_0/C = Kt \quad \ln C_0/C_0/2 = Kt_{1/2} \quad t_{1/2} = \ln 2/K = 0.693/K$$

$$t_{1/2} \quad t_{90\%} \text{ son independientes de } C_0. \quad \ln C_0/0.9C_0 = Kt_{90\%} \quad t_{90\%} = 0.106/K$$

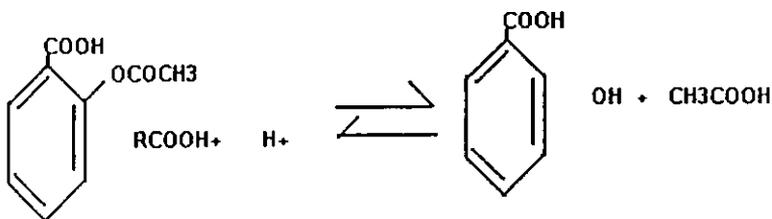
$$\text{Para segundo orden: } 1/C - 1/C_0 = Kt \quad 1/C_0/2 - 1/C_0 = Kt_{1/2} \quad t_{1/2} = 1/KC_0$$

$$1/0.9C_0 - 1/C_0 = Kt_{90\%} \quad t_{90\%} = 1/9kC_0$$

INTRODUCCION

La más importante reacción que contribuye a la inestabilidad del ácido acetil salicílico es la hidrólisis que se produce, obteniendo ácido salicílico y ácido acético.

La cinética y mecanismos de la hidrólisis son efectuados por la ionización del ácido carboxílico del ácido acetil salicílico, ($pK_a = 3.6$). La reacción más representante del ácido acetil salicílico puede ser la siguiente:



La ecuación de velocidad es $V = K (RCOOH)^\alpha (H)^\beta$.

En esta ecuación la velocidad de la reacción (K) es de segundo orden conservándose constante la velocidad en catálisis ácida. (Florey, 1986)

Ocurren reacciones subsiguientes por hidrólisis de los productos, cambiando después a una reacción de primer orden.

La máxima estabilidad del ácido acetil salicílico ocurre a un pH de 2.5 - 7.0 y a 25°C, la constante de velocidad es $3.7 \times 10^{-1} S^{-1}$. Esto indica que el pH es un factor primordial para la estabilidad del ácido acetil salicílico. (Kenneth, Connors. 1986)

DESARROLLO

- 1.- Pesar individualmente un total de 20 tabletas en una balanza analítica, calcular su peso promedio.
- 2.- Triturar en un mortero hasta polvo muy fino, cuidar no tener perdidas de polvo.
- 3.- Pesar aproximadamente 3 gramos de la muestra en una balanza analítica.
- 4.- Colocar en un matraz Erlenmeyer de 250 ml la muestra previamente pesada.
- 5.- Agregar 100 ml de la solución de hidróxido de sodio 0.5 N.
- 6.- Se coloca el matraz en un baño María durante 10 minutos, con calentamiento moderado.
- 7.- Transcurrido este tiempo, tomar una alícuota de 10 ml, espere dos minutos para enfriar un poco.
- 8.- Adicionar 2 gotas de S.I. de fenolftaleína.
- 9.- Titular con ácido sulfúrico 0.5 N, el vire es de color rosa intenso ha incoloro.
- 10.- Anotar el volumen gastado. Hacer una determinación en blanco, para ajustar.
- 11.- A los 10 minutos hecha la mezcla, titule una segunda alícuota de 10 ml, siguiendo el mismo procedimiento descrito.
- 12.- Realice otras 9 titulaciones cada 10 minutos.
- 13.- Complete la siguiente tabla con los datos obtenidos.

RESULTADOS

t (min)	Volumen (ml) H_2SO_4	a= Conc.de A.A.S.	Cero orden (x-a)	1 ^{er} orden x / (x-a)	2 ^{do} orden log. x / (x-a)
10					
20					
30					
40					
50					
60					
70					
80					
90					

x= concentración inicial de ácido acetil salicílico.

a= concentración remanente de ácido acetil salicílico.

Orden de reacción	Factor de corelación lineal.	Pendiente	Ordenada al origen
Cero orden			
Primer orden			
Segundo orden			

1) Grafiqué lo siguiente:

- Grafique el tiempo vs (x-a)
- Grafique el tiempo vs x / (x-a)
- Grafique el tiempo vs. log. x / (x-a)

2) Practique el método diferencial para determinar el orden de la reacción. Grafique tiempo vs velocidad inicial.

CUESTIONARIO

¿Cuál es el orden de la reacción de hidrólisis del ácido acetil salicílico?

¿Qué predice el cálculo de la constante de velocidad (K), con respecto a la estabilidad?

- De acuerdo a los datos obtenidos reporte los valores de la velocidad de reacción (K) y α de la ecuación de velocidad de la reacción.

$$V = K [A]^{\alpha}$$

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DISEÑO Y ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

OBJETIVO

Estudiar la influencia de la temperatura, pH, humedad, radiaciones, solventes, presión, sobre la estabilidad y diseño de un medicamento.

MATERIAL

- 1 Termómetro
- 1 Baño maria
- 1 Plancha magnética
- 2 Vasos de p.p. de 250 ml
- 4 Celdas de 1 cm
- 1 Espectrofotómetro
- 1 Agitador magnético
- 2 Matraces aforados de 100 ml
- 2 Pipetas graduadas de 10 y 20 ml
- 2 Probetas

REACTIVOS

- Vitamina C (ácido ascórbico) 0.002 M
- Ferricianuro de potasio 0.0025 M
- Acido nítrico 0.1 M
- Acido nítrico 1 M
- Cloruro de sodio 1 M

ANTECEDEN TESTEORICOS

Los factores que pueden alterar un medicamento con el tiempo son: temperatura, radiaciones, humedad, oxígeno u otros gases atmosféricos, presión, solventes, cambios de pH, interacciones entre los componentes de la formulación, contaminaciones.

El efecto de la temperatura produce frecuentemente aumento en la velocidad de reacción, en soluciones la velocidad de reacción se duplica por un aumento de 10°C.

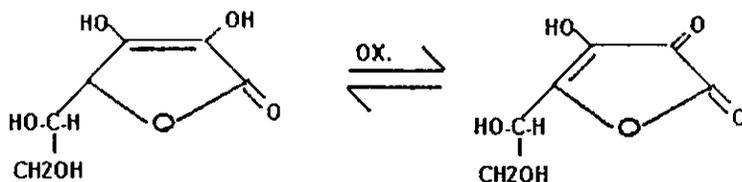
La velocidad de la degradación de muchos fármacos está estrechamente ligada al pH; quizás sea el factor más importante a tener en cuenta para asegurar la máxima estabilidad. Determinados fármacos pueden ser estables a un pH dado, pero en contacto con otros de diferentes pH puede descomponerse. (estabilidad de medicamentos, Esther, 1975)

INTRODUCCION

La velocidad de degradación del ácido ascórbico en condiciones anaeróbicas y aeróbicas es la misma según se trate de una solución 0.1 N, 1 N, 5 N. La degradación oxidativa del ácido ascórbico en ácido dehidroascórbico es también de orden cero al comienzo, pero luego se vuelve de primer orden.

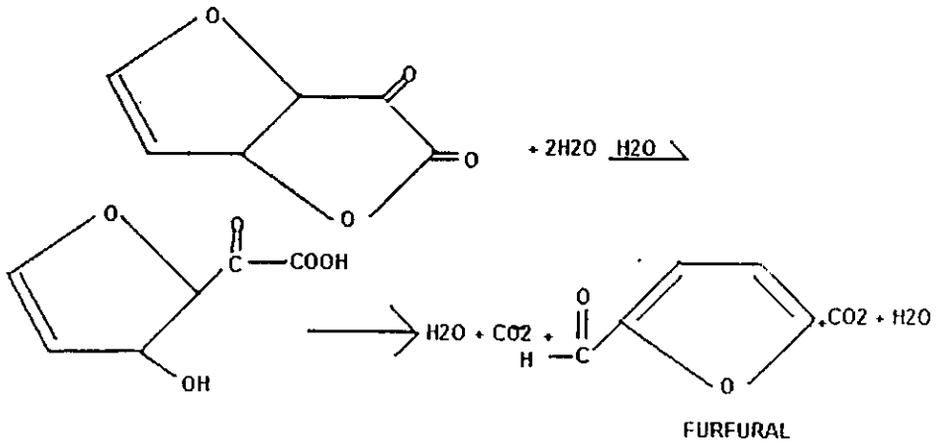
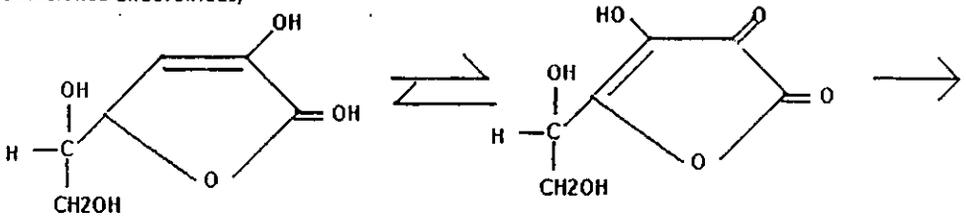
El ácido ascórbico por exposición a la luz se descompone gradualmente. En estado seco es estable al aire, pero en solución se oxida rápidamente y forma el ácido dehidroascórbico. El ácido ascórbico también sufre oxidación en condiciones anaeróbicas, dando furfural y dióxido de carbono. (Connors, 1986)

Productos de descomposición (condiciones aeróbicas)



HIDROLISIS → AC. DIKETOGLUCONICO +
AC. OXALICO

(condiciones anaeróbicas)



Efecto de la temperatura.

Colocar en un vaso de p.p. de 250 ml 12.5 ml de vitamina C 0.002 M, más 37.5 ml de agua. En otro vaso de p.p. de 250 ml. colocar 20 ml de solución de ferricianuro de potasio 0.0025 M, más 10 ml de ácido nítrico 0.1 M, más 20 ml de agua. Mezclar el contenido de los 2 vasos, enseguida se realizan las corridas como se indica a continuación:

CORRIDA	T°C	t (min)
1	5	10
2	20	7
3	25	5
4	30	1
5	40	0.5

Cada equipo realizará una corrida, tomando lecturas en intervalos de tiempo mencionados en la tabla. Filtrar si es necesario, tomar una alícuota de 10 ml y leer mínimo 7 lecturas a una longitud de onda de 244 nm.

Construir una tabla de los datos obtenidos para cada corrida, así mismo sacar los valores de la constante de velocidad (K) de cada corrida y construir un gráfico de $\log.K$ contra T°C, obteniendo Energía de activación (Ea) y la pendiente.

CUESTIONARIO

- ¿Calcule el tiempo de vida media para cada temperatura?
- ¿Qué le indican los gráficos obtenidos con respecto a la estabilidad?
- ¿Explique brevemente como afecta la temperatura en la estabilidad?

Efecto del pH

Adicionar el contenido de los vasos como se indica en las siguientes tablas:

VASO 1

Corrida No.	$K_2 Fe(CN)_6$	HNO_3 1M	H_2O
1	20	10	20
2	20	8	22
3	20	4	26
4	20	2	28
5	20	1	29

VASO No 2

Corrida No.	Vit.C	NaCl 1M	H_2O	tiempo
1	12.5	0	37.5	5
2	12.5	2	35.5	5
3	12.5	6	31.5	2
4	12.5	8	29.5	2
5	12.5	9	28.5	1

Cada equipo realizará una corrida, en los intervalos de tiempo ya mencionados, filtrar si es necesario, tomar una alícuota de 10 ml, tomar por lo menos 10 muestras.

Construya una tabla con sus datos por corrida, con estos elabore una gráfica de $\log.K$ contra pH.

CUESTIONARIO

¿Cómo influye el pH en la estabilidad ?

¿Cuál es el pH de máxima estabilidad para el ácido ascórbico?

***IDENTIFICACION DE LAS CONDICIONES DE DEGRADACION
DE UN MEDICAMENTO.***

OBJETIVOS.

Identificar las condiciones de degradación de un medicamento.

Distinguir los productos de degradación de un medicamento.

MATERIAL

- 1 Vaso de precipitados de 100 ml.
- 1 Probeta.
- 1 Perrilla.
- 1 Baño maria.
- 1 Balanza analítica.
- 1 Espátula.
- 1 Mortero.
- 5 Matraces aforados de 100 ml.
- 1 Pinzas de disección.

SUSTANCIAS

- Alcohol del 96%.

DESARROLLO

- 1.- Pesar individualmente 10 tabletas que contengan [?] ácido ascórbico, determinar su peso promedio.
- 2.- Triturar hasta polvo fino en un mortero.
- ⊕ 3.- Pesar un equivalente a 500 mg de ácido ascórbico.
- 4.- Colocar el polvo en un vaso de precipitados de 100 ml, adicionar 50 ml de alcohol al 96 %.
- 5.- Agitar por 5 minutos, y filtrar rápidamente.
- 6.- Evaporar a sequedad en un baño maria el filtrado.
- 7.- Del sólido obtenido, pesar un equivalente a 100 mg.
- 8.- Pasar a un matraz aforado de 100 ml.
- 9.- Disolver con agua, agitar 10 minutos si es necesario, aforar con agua.
- 10.- Se prepara una solución de referencia a la misma concentración que las muestras.
- 11.- El agua se usará como blanco.
- 12.- Leer en un espectrofotómetro, a una longitud de onda de 244 nm.

⊕ Se recomienda leer 5 muestras por lo mínimo.

ANTECEDENTES TEORICOS

La predicción de la estabilidad de los sistemas farmacéuticos se establece mediante expresiones matemáticas que permiten el cálculo de la velocidad de degradación de un fármaco o el medicamento.

Generalmente el porcentaje de fármaco degradado debe ser muy bajo, en la mayoría de los casos no mayor al 10 %.

El conocimiento de los mecanismos de degradación, resulta muy importantes para predicción de la estabilidad, en presencia de sistemas reguladores de pH, excipientes y vehículo. (Kenneth, Connors. 1986)

Los procesos de degradación son reacciones químicas que consumen energía y que pueden acelerar por aumento de la temperatura, cambios de pH, exposición a la luz, etcétera. Algunas veces las sustancias originadas durante la degradación evidencia otras partículas químicas igualmente interesantes, que hacen fácil su determinación. Pero en algunos casos el producto de degradación es muy tóxico, entonces no puede admitirse más que el 1 % del producto degradado y lógicamente, no se puede aceptar ninguna sobredosis. (Sbarbati, Norma. 1975)

INTRODUCCION

El ácido ascórbico es una lactosa insaturada. En soluciones acuosas es fácilmente oxidable (reversible), dando ácido deshidroascórbico. La velocidad de oxidación depende del pH, concentración de oxígeno y es catalizada por iones metálicos, especialmente por Cu^{2+} y Fe^{3+} . El ácido deshidroascórbico puede sufrir hidrólisis para dar los productos de degradación (irreversible), ácido oxálico, ácido diketoglucónico. (Klaus, Florey. 1982)

Acido ascórbico es también susceptible a degradarse en condiciones anaeróbicas, dando furfural y dióxido de carbono. El rango de pH es importante en ambas condiciones (aeróbicas, anaeróbicas), la máxima degradación se da en un pH de 4. La máxima estabilidad ocurre cerca de pH 6. La estabilidad del ácido ascórbico en forma de sólido es buena, por que provee un control de humedad. (Kenneth, Connors. 1986)

CUESTIONARIO

¿Prediga cuanto se ha degradado su producto analizado, con la siguiente fórmula?

$$X = \frac{(a/b) \times (c) \times (d) \times (p.p.)}{(p.a.) \times (f)} \times 100 - 100$$

a = absorbancia de la muestra

b = absorbancia de la referencia

c = concentración de la muestra

d = factor de dilución

p.p. = peso promedio.

p.a. = peso del polvo analizado

f = mg que contiene la tableta de p.a.

Todo multiplicar por la pureza de la referencia, restando el 100%.

¿Esquematice las reacciones sucedidas en la práctica?

¿Prediga cuales serian las condiciones a cuidar al elaborar un medicamento con ácido ascórbico?

**DETERMINACION DEL PERIODO UTIL DE UN MEDICAMENTO
POR EL METODO DE ENVEJECIMIENTO ACELERADO.**

OBJETIVO

Poder establecer su lapso de vigencia (fecha de vencimiento).

Permitir al alumno prever la conservación del fármaco.

Determinar la prevención de cambios en la integridad de sus propiedades y composición de cualquier medicamento.

MATERIAL

- 2 Pipetas graduadas de 10 y 5 ml.
- 1 Embudo de separación.
- 2 Vasos de precipitados de 250 ml.
- 1 Vaso de precipitados de 500 ml
- 1 Soporte universal.
- 1 Anillo metálico.
- 1 Perilla.
- 1 Probeta de 100 ml.
- 1 Matraz volumétrico de 100 ml.
- 3 Celdas de 1 cm³.
- 1 Espectrofotómetro.
- 1 Termómetro.

REACTIVOS.

- 4 Frascos de gotas oftálmicas de cloranfenicol.
(por equipo)

Acido clorhídrico 1N.

Eter etílico.

ANTECEDENTES TEORICOS

Si bien el envejecimiento acelerado suministra una respuesta rápida y puede ser útil para distintas modificaciones en la formulación, el valor definitivo será dado por el envejecimiento natural. En todos los estudios de estabilidad deber reservarse un número adecuado de muestras para su control periódico durante todo el periodo útil, y se tendrá así un dato más realista, tanto desde el punto de vista del contenido de droga activa, como de la conservación de las características físicas y de su disponibilidad biológica.

El envejecimiento acelerado generalmente se logra por aumento de la temperatura, pero puede señalarse que está puede modificar otros parámetros como pH, la fuerza iónica; la constante dieléctrica, etc., y cuando se trata de formulaciones en solución la velocidad de degradación, depende en gran medida del valor de esos factores. (Kenneth, Connors. 1986)

El periodo útil obtenido por el método de envejecimiento acelerado ser tanto más preciso cuanto más exactos sean los datos experimentales y menos se alejen las temperaturas de trabajo de la temperatura ambiente. La exactitud de medición de la temperatura es clave importante para dar datos más reales, como máximo podrá admitirse una discrepancia de $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$. El error en la medición del tiempo es menos común, ya que generalmente se trata de valores altos y no es fácil equivocarse en más o menos un día. Sin embargo, puede suceder que se extraiga una muestra de la estufa y no se le analice inmediatamente. Si la reacción no se ha detenido por algún procedimiento de frenado; congelación, agregado de reactivos, etc., seguir avanzando a la temperatura ambiente, que dentro de un laboratorio puede llegar a los 30°C . Tenemos entonces un error en la medida de tiempo, y el valor de degradación que se obtenga no corresponderá exactamente al tiempo de almacenamiento a temperatura elevada, si no a un tiempo algo mayor. En consecuencia, la muestra debe ser analizada en el momento en que se extrae del termostato o la estufa, o de lo contrario, deberá congelarse la reacción hasta el momento de la valoración. (Sbarbati, Norma. 1975)

INTRODUCCIÓN

El cloranfenicol es uno de los antibióticos químicamente más estables de uso común. La mayor causa de degradación en medio acuoso puede ser atribuido a la hidrólisis dividida de unión de la amina. La velocidad es de primer orden con respecto a la droga y es independiente de la concentración de iones en el medio.

El primer camino de degradación del cloranfenicol es la hidrólisis, formandoce la amina correspondiente y el ácido dicloroacético. (Klaus, Florey. 1982)

DESARROLLO

Las muestras de cloranfenicol ya han sido tratadas posteriormente a diferentes temperaturas y tiempos distintos, como se indica en el siguiente cuadro:

t (semanas)	% de principio activo		
	50°C	40°C	25°C
1			
2			
4			
8			

- 1.- De la muestra a analizar se toma un equivalente de 20 mg de cloranfenicol.
- 2.- Pasarla a un embudo de separación.
- 3.- Adicionar 20 ml de agua.
- 4.- Agregar 5 ml de solución 1 M de ácido clorhídrico.
- 5.- Lavar con 30 ml de éter etílico, previamente saturado con ácido clorhídrico.
- 6.- Descarte la capa etérea.
- 7.- Lavar 3 veces la capa acuosa con 10 ml de éter etílico cada una. Descartando cada vez la capa etérea.
- 8.- Pasar la capa acuosa a un matraz aforado de 100 ml, llevar al aforo con solución 1 M de ácido clorhídrico y mezclar.
- 9.- Leer en el espectrofotómetro a 272 nm.

Se ha determinado que el cloranfenicol a 25°C y un pH de 6 tiene una vida media cercana a 3 años. La hidrólisis del cloranfenicol es inmediatamente cuando se tiene un pH entre 2 y 7.

CUESTIONARIO

¿Es adecuado proponer una sobredosis a fin de prolongar el periodo útil de cualquier medicamento? ¿Por qué?

¿Qué tan confiable es al método de envejecimiento acelerado? .Ventajas y desventajas.

**FACTORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD DE UN
MEDICAMENTO. ADYUVANTES.**

OBJETIVOS.

Determinar como afectan los adyuvantes la estabilidad de un medicamento.

Determinar la compatibilidad del principio activo con los excipientes.

MATERIAL

1 Balanza analítica.
1 Espátula.
1 Tableadora.
1 Bureta de 50 ml.
1 Matraz Erlenmeyer de 250 ml.
1 Probeta de 100 ml.
1 Baño maria.
1 Plancha magnética.
2 Agitadores magnéticos.
1 Recipiente para mezclar, o una bolsa.
Frascos pequeños color ámbar.

REACTIVOS.

Alginato de sodio	55 grs.
Almidón de maiz	55 grs.
Polivinil(pvp)	55 grs.
Sulfato de calcio	55 grs.
Fosfato tricalcico	55 grs.
Talco	75 grs.
Acido acetilsalicílico	250 grs.

ANTECEDENTES TEORICOS

La influencia de los excipientes considerados inertes sobre la estabilidad han sido estudiados, comprobándose que estos componentes inertes aceleran a menudo la degradación química del principio activo, causando modificación de sus características farmacotécnicas, como el tiempo de desintegración, tiempo de disolución, friabilidad, dureza, etc; influyen de otra forma sobre la biodisponibilidad de absorción, o provocan cambios organolépticos. Además de la degradación del principio activo hay otro fenómeno importante de interacción con los excipientes que es la formación de complejos. Si bien esto no altera el contenido químico de la droga activa en sí, puede modificar su disponibilidad biológica. También se ha demostrado la influencia de los excipientes en coloración o coloración de comprimidos y grageas.(Helman, Jose. 1982)

El lubricante cuando más sea su carácter, menos deletéreo será su efecto. Por su parte los aceites minerales y los ésteres glicéricos prácticamente no causan descomposición.

En cambio un lubricante ácido, puede utilizarse para formulaciones con una droga activa de naturaleza ácida. También debe recalcarse la influencia del lubricante o agente granulante sobre las características físicas del comprimido. Esto debe causar una reacción o pérdida de la efectividad terapéutica. El disolvente usado durante la elaboración también debe tenerse en cuenta.

La función del recubrimiento es proteger al medicamento de la acción de los agentes externos, sea durante el almacenamiento o de la acción de los agentes externos, si durante el almacenamiento (humedad, oxígeno, otros gases) o la administración (saliva, jugo gástrico, etc.) y su elección debe basarse en las propiedades del principio activo y en la función que ha de cumplir.(Sbarbati, Norma. 1975)

INTRODUCCIÓN

El ácido acetil salicílico con distintos excipientes, como el almidón o el talco, que son neutros se ha encontrado muy estable, mientras que los excipientes básicos, como bicarbonato de sodio, trisilicato de magnesio o fosfato disódico, aceleran notablemente la degradación en un año, a temperatura ambiente, y es degradado totalmente en ácido salicílico libre.(Kenneth. Connors. 1986)

Se ha encontrado que el estearato de magnesio y ácido estéarico son convenientes para el ácido acetilsalicílico como lubricantes y tienen una acción proporcional a su concentración. El pH debe ser estable para los adyuvantes del sistema, ya que éste es determinante para que no se acelere la degradación.(Klaus, Florey. 1982)

DESARROLLO

Se efectuará una formulación por equipo como se indica en la tabla siguiente. Esta formulación permitirá comprobar que según los adyuvantes que se utilicen en un diseño de un medicamento afecta notablemente la estabilidad del mismo.

Se usará ácido acetil salicílico el cual puede sufrir una descomposición progresiva en ácido salicílico y ácido acético. La liberación del ácido salicílico se produce en forma más o menos acelerada según las condiciones de almacenaje y también, como veremos según el adyuvante utilizado.

FORMULACION

ACIDO ACETIL SALICILICO	DESINTEGRANTE (0.055g)	LUBRICANTE (TALCO)
0.49g	Alginato de sodio	0.015g
0.49g	Almidón de papa	0.015g
0.49g	Polivinilpirrolodona	0.015g
0.49g	Sulfato de calcio	0.015g
0.49g	Fosfato tricálcico	0.015g

NOTA: Hacer la relación para 20 tabletas, ya que está es para una tableta.

- 1.- Mezclar adecuadamente el activo y los adyuvantes, se someten a compresión. Cada uno de los lotes se someten a las siguientes condiciones:
- 2.- Envasarlos en frascos pequeños color ámbar.
- 3.- El equipo No. 1 tendrá sus frascos a temperatura ambiente y expuestos a la luz.
- 4.- El equipo No. 2 pondrá sus frascos a temperatura baja (17°C) y en la obscuridad.
- 5.- El equipo No. 3 pondrá sus frascos a temperatura alta (37°C) y en la luz.
- 6.- El equipo No. 4 pondrá sus frascos a una temperatura de 45°C por dos días y después, ha temperatura ambiente y expuesto al aire.
- 7.- El equipo No. 5 pondrá sus frascos ha temperatura ambiente, en la obscuridad.

- 8.- El tiempo que duran es el lapso de 15 días. Al cabo de este tiempo se efectuará la valoración del ácido acetil salicílico.
- 9.- Colocar 1.5 g de muestra en un matraz Erlenmeyer de 250 ml.
- 10.- Agregar 50 ml de solución 0.5N de NaOH.
- 11.- Hervir la mezcla durante 10 minutos en un baño maria, con calentamiento moderado.
- 12.- Tomar una alícuota de 10 ml, agregar 2 gotas de S.I. de fenolftaleína.
- 13.- Titular con ácido sulfúrico 0.5 N.
- 14.- Hacer una titulación en blanco.
- 15.- Anote el volumen gastado, y con sus datos construir una gráfica de % de ácido contra temperatura.

CUESTIONARIO

- 1.- Prediga cuál es la formulación y condiciones más adecuadas para el producto.
- 2.- De acuerdo a la gráfica obtenido, ¿Cómo puede predecir una mayor estabilidad?
- 3.- Dar una breve conclusión de los datos obtenidos.

RESULTADOS

PRACTICA 1

N = 0.53856 de ácido sulfúrico.

N = 0.49825 de Hidróxido de sodio.

Equivalente = 45.05 mg.

Peso promedio = 602.335 mg

t (min)	Volumen (ml) H ₂ SO ₄	a= Conc.de A.A.S.	Cero orden (x-a)	1 ^{er} orden x / (x-a)	2 ^{do} orden log. x / (x-a)
10	8.5	89.07%	10.93%	9.1491%	0.9614%
20	8.6	89.97%	11.03%	9.0662%	0.9574%
30	8.7	88.878%	11.122%	8.9912%	0.9538%
40	8.7	88.878%	11.122%	8.9912%	0.9538%
50	8.7	89.878%	11.122%	8.9912%	0.9538%
60	8.7	88.878%	11.122%	8.9912%	0.9538%
70	8.6	89.97%	11.03%	9.0662%	0.9534%
80	8.5	89.07%	10.93%	9.1491%	0.9614%
90	8.5	89.07%	10.93%	9.1491%	0.9614%

Orden de reacción	Factor de correlación lineal.	Pendiente	Ordenada al origen
Cero orden	0.5475	4.07	10.018
Primer orden	0.5476	4.9703	10.0186
Segundo orden	0.54769	4.703	10.0038

Deacuerdo con los resultados obtenidos, nos podemos dar cuenta que los valores más altos los encontramos en la reacción de segundo orden deacuerdo con los datos de correlación lineal obtenidos. Esto comprobandolo con lo que se expreso en la introducción de la practica que la constante de velocidad (K) es de segundo orden.

PRACTICA No. 2

TEMPERATURA.

NO. DE CORRIDA	TEMPERATURA (°C)	TIEMPO (MIN)	LECTURAS
1	5	10	1.484
2	20	7	1.476
3	25	5	1.392
4	30	1	1.362
5	40	0.5	1.296

Después de las lecturas tomadas se tomarón lecturas nuevamente y no se observo ningún cambio.

Se comprobó con los resultados en absorbancia que ha una mayor temperatura hay una mayor degradación del producto. En está practica no se pudo adquirir un estandar o referencia para comprobar y poder realizar los calculos necesarios para tener una mayor información, pudiendo así mismo realizar los gráficos necesarios. Experimentalmente nos damos cuenta como a medida que se aumento la temperatura aumenta la velocidad de degradación

EFEECTO DEL pH

LECTURAS				
	1	2	3	4
	3.507	3.598	3.604	3.514
	3.609	3.716	3.626	3.607
	4.000	3.838	3.828	3.824
	3.835	3.824	3.863	3.854
	3.851	3.739	3.729	3.727

Los valores obtenidos (fila 3 y 4) nos dan un indicio de que el producto en esta zona ya no se degrada tanto en comparación con los otros valores. Observandose en estos datos que ha pHs ácidos o cercanos a éste se conserva más estable o hay una mayor estabilidad del producto.

PRACTICA 3

Se utilizarón 4 muestras y 2 estandares:

No. DE MTS:	PESO EN (mg)	ABS. (nm)	P. DE P.A. (mg)	CON. (µg/mL)
M 1	603.5	3.555	503.8	10.02
M 2	607.6	3.578	504.37	10.09
M 3	601.3	3.565	499.14	9.98
M 4	600.4	3.594	498.39	9.97
STD 1	50.2	3.607	50.2	10.04
STD 2	50.0	3.609	50.0	10.0

Peso promedio de las tabletas es 602.335 mg ; la pureza del estandar secundario es de 99.8%.

$$M1 = 3.555 / 3.607 \times 10.04 / 10.02 \times 99.8\% = 98.56\%$$

$$M2 = 3.578 / 3.607 \times 10.04 / 10.09 \times 99.8\% = 98.51\%$$

$$M3 = 3.565 / 3.607 \times 10.04 / 9.98 \times 99.8\% = 99.23\%$$

$$M4 = 3.594 / 3.607 \times 10.04 / 9.97 \times 99.8\% = 100.14\%$$

$$\underline{\quad\quad\quad} X = 99.11\% \quad \delta = 0.659 \quad CV = 0.7679\%$$

Todos estos datos arrojados en la experimentación nos proponen que si el medicamento , si es que saíó con un 100% teórico tiene un porcentaje de degradación del 0.89%, este porcentaje pertenece a su producto degradado que es ácido oxálico, ácido diketoglucónico.

PRACTICA 4

T E M P E R A T U A S			
No. MUESTRA	25° C	35°C	50°C
	LECTURAS	DE	ABSORBANIA
1	0.376	0.396	0.336
2	0.338	0.364	0.321
3	0.324	0.232	0.293
4	0.312	0.218	0.192

Se realizó una lectura con una muestra que no recibió ningún tratamiento, la determinación se efectuó el mismo día de su compra, obteniéndose una lectura de absorbancia de 0.383 nm. En esta práctica no fue posible conseguir un estándar secundario para poder realmente cuantificar que cantidad de producto degradado se obtenía después del tratamiento con las temperaturas descritas; pero por las absorbancias obtenidas nos damos cuenta de que a 25°C ha sido mucho menor la degradación de la solución oftálmica (Cloranfenicol), y a medida que se aumenta la temperatura y el tiempo su degradación del producto aumenta en cierta proporción.

PRACTICA 5

Normalidad 0.5385N
 Equivalente 45.05 mg
 Peso promedio 562 mg
 Cantidad de principio activo 400 mg

FORMULACION DEL EQUIPO 1

UTILIZO ALGINATO DE SODIO

No. DE MUESTRA	PESO (mg)	mL GASTADOS	% DEGRADADO
1	3004.3	4.9	11.9
2	3005.8	3.5	10.67
3	3000.7	4.3	11.26

El Alginato de sodio se observa en los resultados que no es favorable para la formulación, aunque no es higroscópico retiene agua y ello hace que apartir de su exposición se observe oscurecimiento de la tableta y además las tabletas se endurecen mucho. Aparecen unas especies de agujas en la superficie. Sus porcentajes son elevados.

FORMULACION DEL EQUIPO 2

UTILIZO ALMIDON DE MAIZ

No. DE MUESTRA	PESO mg	mL GASTADOS	% DEGRADADO
1	3003.1	2.1	9.29
2	3000.4	1.8	8.93
3	3004.5	1.3	8.59

Con los resultados observados con el Almidón de maíz, muestra que se produce una progresiva descomposición. La notable higroscopicidad de este excipiente lo hace un buen desintegrante siempre y cuando las tabletas tengan una humedad controlada. Posiblemente con este excipiente a temperaturas elevadas se pudiera degradar más el ácido acetil salicílico. Por lo tanto, no se puede ni pensar que es el mejor desintegrante a no ser que sea controladísima la humedad y una mejor conservación. Sus porcentajes son menos elevados debido a que no se tenía una temperatura mayor.

FORMULACION EQUIPO 3**UTILIZO POLIVINILPIRROLIDONA**

No. DE MUESTRA	PESO mg	mL GASTADOS	% DEGRADADO
1	3005.8	6.5	13.45
2	3000.3	7.3	14.05
3	3007.1	6.8	13.76

La Polivinilpirrolidona no dio resultados satisfactorios como el mejor desintegrante se observa un mayor porcentaje degradado de ácido acetil salicílico. Las tabletas toman un aspecto esponjoso con consistencia demaciado dura y desprendimiento de polvo en forma de agujas.

FORMULACIÓN DEL EQUIPO 4**UTILIZO SULFATO DE CALCIO**

No. DE MUESTRA	PESO mg	mL GASTADOS	% DEGRADADO
1	3003.7	0.5	7.8
2	3005.3	0.5	7.88
3	3000.2	0.8	8.0

Los resultados arrastrados por este desintegrante a pesar de las altas temperaturas a las que fue espuesto, se observan porcentajes muy bajos. Desde el punto de vista macroscópico, no se advierten cambios en la tableta.

FORMULACION DEL EQUIPO 5**UTILIZO FOSFATO TRICALCICO**

No. DE MUESTRA	PESO mg	mL GASTADOS	% DEGRADADO
1	3001.5	0.3	7.57
2	3004.1	0.4	7.75
3	3000.3	0.45	7.68

En el Fosfato tricalcico se observan los menores porcentajes de producto degradado; como no hay humedad de exposición podrian parecer relativamente estable las tabletas, pero, se ha demostrado si hay algo de humedad en el medio no es muy estable y se podrian obtener porcentajes muy altos.

NOTA: Cabe recordar que solo se pudieron comprobar con tres lecturas debido al tiempo que se pudo utilizar las estufas.

El resultado global de estas pruebas se podría concluir que el Sulfato de calcio anhidro a pesar que se manejarón temperaturas elevadas es el mejor desintegrante para una posible elección.

La estabilidad, por lo tanto, queda condicionada a la formulación por consiguiente una buena elección del diseño del nuevo medicamento y aunque, es obvio decirlo, el aprovechamiento terapéutico y los aspectos farmacéuticos descansan sobre la estabilidad.

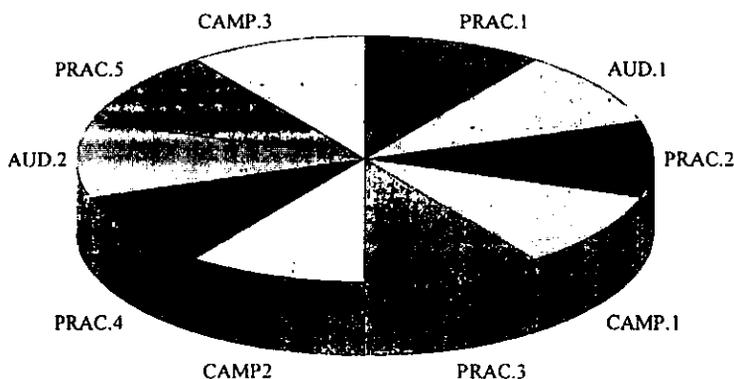
CONCLUSIONES

En conclusión, el laboratorio es una parte importante en la formación del perfil del egresado que se desea, el cual se necesita algo más de habilidad experimental pensante.

El trabajo presentado pretende completar el programa teórico de la materia de Estabilidad y Diseño de medicamentos, para dar a los alumnos la oportunidad de obtener la habilidad para la experimentación, la inocuidad de criterio necesario para aplicar adecuadamente los conocimientos adquiridos durante la clase teórica.

Así mismo se plantearon las principales causas que pueden afectar la estabilidad de un medicamento desde su diseño hasta su vida de anaquel y dar a conocer a los alumnos una parte importante que muchas veces no se enseña o no se menciona en las clases y que esta presente en la industria farmacéutica, estas son las normas oficiales que las rigen, la Ley General de Salud, como también los lineamientos mínimos que deben tener un modelo de protocolo de estabildades.

El presentado proyecto pretende completarse con algunas practicas de campo y algunos audiovisuales que permitan alcanzar los niveles que el avance científico y tecnológico actuales nos pudieran permitir. A continuación se presenta el enfoque general del programa*:



AUD. AUDIOVISUAL.

PRAC. PRACTICA.

CAMP. PRACTICA DE CAMPO.

*NOTA: Nada más la parte de practicas de campo y audiovisuales.

Este programa dependerá de las necesidades del profesor a cargo o de las personas que en ese momento estén a cargo de la materia.

Al presentar este programa y la metodología de su enseñanza, se desea una formación más completa y suficiente de todo QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO que estudie esta materia, para poder dinamizar la capacidad de adecuación suficiente a las cambiantes exigencias y circunstancias de nuestra INDUSTRIA FARMACÉUTICA.

BIBLIOGRAFIA DE MATERIAS PRIMAS A UTILIZAR ASI COMO PRINCIPIOS ACTIVOS.

HIDROXIDO DE SODIO: (sosa cáustica; hidrato de sodio; cáustico blanco; lejía.) NaOH. El más importante cáustico comercial.

Propiedades: barras, terrones o copos blancos, deliquescentes; fractura cristalina. Absorbe agua y dióxido de carbono de aire. P. e. 2.13; p.f. 318°C; p.eb. 1.390°C. Soluble en agua, alcohol y glicerol.

Obtención: electrólisis de cloruro de sodio.

Peligros: muy tóxico por ingestión e inhalación; fuerte irritante para el tejido (ojos, piel y membranas mucosas). Tolerancia, 2 mg por metro cúbico de aire.

Precaución: enjuagar con abundante agua.

ACIDO SULFURICO: (Sulfato de hidrógeno; aceite de vitriolo; ácido de batería). H₂SO₄ El producto químico industrial más utilizado.

Propiedades: líquido aceitoso, denso, fuertemente corrosivo, de incoloro a pardo oscuro, depende de su pureza. Miscible con agua en todas proporciones. Muy reactivo, disuelve la mayoría de los metales; el ácido concentrado oxida, deshidrata o sulfona la mayoría de compuestos orgánicos, a menudo causa carbonización. P.e. del material puro, 1.84; p.f. 10.4 °C. P. eb. varía entre 315-338°C debido a la pérdida de trióxido de azufre durante el calentamiento a 300°C o mayor temperatura.

Obtención: a partir del azufre, piritas, gases de la fundición de sulfuros, operaciones de recuperación de ácido sulfídrico, por contacto y métodos de cámaras.

Peligros: muy tóxico; fuerte irritante para los tejidos. Tolerancia, 1 mg por metro cúbico de aire.

FENOLFTALEINA: (CH₂OH)₂ C₂O₂C₆H₄ . 3,3-bis(p-hidroxifenil)-ftalida.

Propiedades: polvo cristalino amarillo pálido; forma soluciones casi incoloras en medio neutro o ácido y soluciones púrpuras carmín brillante en presencia de álcali, pero en presencia de grandes cantidades de álcali; soluble en alcohol, éter y álcalis; insoluble en agua, pe. 1.2765; p.f. 261°C.

Obtención: por interacción de fenol y anhídrido ftálico en ácido sulfúrico.

ACIDO ACETIL SALICILICO: (Ácido orto-hidroxibenzoico.) C₉H₈O₄

SUSTANCIAS DE REFERENCIA. Acido acetilsalicílico. Acido salicílico. Secar durante 5 horas sobre gel de sílice. Guardar en recipientes herméticamente cerrados protegidos de la luz.

DESCRIPCION. Polvo blanco, cristalino. Es estable en aire seco; en aire húmedo se hidroliza gradualmente a ácido salicílico y acético.

SOLUBILIDAD. Fácilmente soluble en alcohol; soluble en cloroformo y éter, ligeramente soluble en agua.

ENSAYOS DE IDENTIDAD. A. El espectro de absorción en la región infrarroja de una dispersión de la muestra, en bromuro de potasio, exhibe máximos a las mismas longitudes de onda que una preparación similar de la SRef de ácido acetilsalicílico.

B. Calentar 50 mg de la muestra en 2.0 ml de agua durante varios minutos, enfriar y agregar 0.1 ml de SR de cloruro férrico; aparece un color rojo-violeta que no se modifica al agregar alcohol.

C. Hervir durante 3 minutos 200 mg de la muestra con 4.0 ml de SR de hidróxido de sodio, enfriar y agregar 5.0 ml de SR de ácido sulfúrico. Se forma un precipitado blanco y cristalino. Filtrar (guardar el filtrado para la prueba D), lavar el precipitado con agua y secar a 105 °C, funde a 159 °C aproximadamente (ácido salicílico).

D. Calentar el filtrado obtenido en el ensayo C con 2.0 ml de alcohol y 2.0 ml de SR de ácido sulfúrico; se forma acetato de etilo perceptible por su olor (proceder con precaución).

COLOR Y CLARIDAD DE LA SOLUCION. La solución de 1.0 g de la muestra en 10 ml de alcohol es transparente (método II), e incolora (método I).

PERDIDA POR SECADO. No más de 0.5 por ciento. Secar durante 5 horas sobre gel sílice.

RESIDUO DE LA IGNICION. No más de 0.1 por ciento.

METALES PESADOS. No más de 10 ppm. Disolver 2.0 g de la muestra en 25 ml de acetona, agregar 1.0 ml de agua y 10 ml de SR de ácido sulfúrico. Cualquier color que se produzca, no es más intenso que el producido con un color preparado con 25 ml de acetona, 1.0 ml de solución de referencia de plomo y 10 ml de SR de ácido sulfhídrico.

SUSTANCIAS FACILMENTE CARBONIZABLES. Disolver 500 mg de la muestra en 5.0 ml de SR de ácido sulfúrico. La solución no es más oscura que la solución de comparación.

CLORUROS. No más de 140 ppm. Hervir 1.5 g de la muestra con 75 ml de agua durante 5 minutos, enfriar, agregar agua suficiente para restablecer el volumen original, filtrar. En 25 ml del filtrado no hay más cloruros que los correspondientes a 0.1 ml de solución 0.02 N de ácido clorhídrico.

SULFATOS. No más de 400 ppm. En 25 ml del filtrado preparado para el ensayo de cloruros, no hay más sulfatos que los correspondientes a 0.2 ml de solución 0.02 N de ácido sulfúrico.

ACIDO SALICILICO. No más de 0.01 por ciento. Disolver 2.5 g de la muestra en suficiente alcohol para obtener 25 ml. Depositar en cada uno de los 2 tubos de comparación, 48 ml de agua y 1.0 ml de solución diluida, recientemente preparada, de sulfato férrico amónico (preparada agregando 1.0 ml de solución 1.0 N de ácido clorhídrico a 2.0 ml de SR de sulfato férrico amónico y diluyendo a 100 ml).

Preparar por separado una solución que contenga 0.1 mg/ml de la SRef. de ácido salicílico. En uno de los tubos depositar, 1.0 ml de la SRef. de ácido salicílico. En el segundo tubo depositar 1.0 ml de solución de la muestra (1: 10); mezclar el contenido de cada tubo. Después de 30 segundos, la colocación del segundo tubo no es más intensa que la que contiene la SRef. de ácido salicílico.

VALORACION. Colocar 1.5 g de la muestra en un matraz cónico, agregar 50 ml de solución 0.5 N de hidróxido de sodio, hervir la mezcla durante 10 minutos; agregar St de fenoltaleína y titular el exceso de hidróxido de sodio con solución 0.5 N de ácido sulfúrico. Hacer una determinación en blanco y efectuar las correcciones necesarias. Cada mililitro de solución 0.5 N de hidróxido de sodio equivale a 45.04 mg de ácido acetilsalicílico.

ALCOHOL: (Alcohol de cereales; etanol; EtOH.) C_2H_6O
 Contiene no menos del 92.3 por ciento y no más del 93.8 por ciento, en peso, que corresponden a no menos del 94.9 por ciento y no más de 96 por ciento, en volumen a 15.56 °C.

DESCRIPCION. Líquido incoloro, Claro volátil y móvil. Aún a bajas temperaturas se volatiliza rápidamente. Es inflamable. Hierve a cerca de 78°C.

SOLUBILIDAD. Miscible con agua, éter y cloroformo.

ENSAYOS DE IDENTIDAD.

A. Mezclar 5 gotas de la muestra en un pequeño vaso con 1 ml de solución acuosa (1 : 100) de permanganato de potasio y 5 gotas de solución 2N de ácido sulfúrico, tapar el vaso inmediatamente con un papel filtro humedecido con una solución recientemente preparada por disolución de 0.1 de nitroferriicianuro de sodio y 0.25 g de piperazina en 5 ml de agua. Se produce un intenso color azul sobre el papel filtro. El color empieza a desaparecer después de algunos minutos.

B. A 5 ml de una solución (1 : 10) agregar 1 ml de solución 1 N de hidróxido de sodio, agitar y adicionar lentamente (en aproximadamente 3 minutos) 2 ml de solución 0.1 N de yodo. Se desarrolla un olor a yodoformo y se forma un precipitado amarillo después de 30 minutos.

DENSIDAD. Entre 0.812 y 0.816 a 15.56°C.

INDICE DE ACIDEZ. En un matraz con tapón esmerilado depositar 50 ml de agua recientemente hervida y 50 ml de alcohol; agregar algunas gotas de Si de fenoltaleina y se titula con solución 0.002 N de hidróxido de sodio hasta coloración rosa que debe persistir durante 30 segundos. Para su neutralización son necesarios no más de 0.9 ml de solución 0.02N de hidróxido de sodio.

RESIDUO NO VOLATIL. En una cápsula previamente puesta a peso constante, evaporar 40 ml de alcohol en BM y se seca durante 1 hora a 105°C, el peso del residuo no es mayor de 1 mg.

SUSTANCIAS INSOLUBLES EN AGUA. En un volumen igual de agua se diluye el alcohol; la mezcla permanece clara durante 30 minutos después de haberse enfriado a 10°C.

ALDEHIDOS E IMPUREZAS ORGANICAS. En una probeta con tapón esmerilado, previamente lavada con ácido clorhídrico, enjuagada con agua y finalmente con una porción de la muestra, depositar 20 ml de la muestra, enfriar el contenido a 15°C, agregar 0.1 ml de solución 0.1 N de permanganato de potasio, anotar exactamente el tiempo de adición. Mezclar enseguida invirtiendo la probeta y dejar reposar a 15°C durante 5 minutos. La coloración rosa no desaparece por completo.

ALCOHOL AMILICO, SUSTANCIAS CARBONIZABLES NO VOLATILES. En una cápsula de porcelana previamente puesta a peso constante, protegida del polvo, dejar evaporar exactamente 25 ml de la muestra, hasta que la cápsula quede humedecida. No se produce coloración rojo o café cuando se agregan algunas gotas de ácido sulfúrico.

ACETONA, ALCOHOL ISOPROPILICO Y ALCOHOL BUTILICO TERCIARIO. A 1 ml de alcohol se agregan 3 ml de agua y 10 ml de SR de sulfato mercurico, se calienta la mezcla en BM. En un tiempo no mayor de tres minutos no se forma precipitado.

METANOL. En un tubo de ensayo depositar una gota de alcohol, agregar 1 gota de agua, 1 gota de ácido fosfórico diluido (1:20) y 1 gota de solución acuosa (1:20) de permanganato de potasio; mezclar y dejar reposar durante 1 minuto y agregar solución acuosa (1:20) de sulfito ácido de sodio, gota a gota, hasta que desaparezca la coloración del permanganato de potasio. Si persiste la coloración café, agregar una gota de ácido fosfórico diluido. A la solución incolora resultante, agregar 5 ml de SR recién preparada de ácido cromotrópico, calentar en BM a 60°C durante 10 minutos. No aparece coloración violeta.

ACIDO ASCORBICO: (Ácido L-ascórbico; vitamina C.) C₆H₈O₆

Cristales o polvo blanco o ligeramente amarillo, inodoro; por exposición a la luz se descompone gradualmente. En estado seco es estable al aire, pero en solución se oxida rápidamente.

SOLUBILIDAD. Fácilmente soluble en agua; ligeramente soluble en alcohol; insoluble en éter, cloroformo y benceno.

ENSAYOS DE IDENTIDAD.

A. MGA 0351. El espectro de absorción en la región infrarroja de una dispersión de la muestra, en bromuro de potasio, presenta máximos a las mismas longitudes de onda que una preparación similar de la SRef de ácido ascórbico.

B. MGA 0361. Disolver 100 mg de la muestra en 100 ml de agua. Diluir 1.0 ml de ésta solución a 100 ml con solución 0.01 M de ácido clorhídrico; el espectro de absorción en la región ultravioleta de la solución resultante exhibe solamente un máximo a 244 nm y de E^{1%} es de 560 aproximadamente.

C. Disolver 100 mg de la muestra en 2.0 ml de agua; agregar 0.2 ml de solución 2.0 M de ácido nítrico y 0.2 ml de solución 0.1 M de nitrato de plata. Se forma un precipitado gris oscuro.

D. A 5.0 ml de solución 1.0 por ciento m/v de la muestra, agregar 0.05 ml de solución reciente al 5.0 por ciento m/v de nitroprusiato de sodio, 2.0 ml de solución 2.0 M de hidróxido de sodio y 0.6 a 0.7 ml de ácido clorhídrico. El color amarillo cambia a azul.

E. Una solución (1:50) de la muestra reduce lentamente la SR de tartrato cúprico alcalino a temperatura ambiente pero más rápidamente cuando se calienta.

TEMPERATURA DE FUSION. MGA 0471. Aproximadamente 190°C, con descomposición.

ROTACION OPTICA. MGA 0771. Entre +20.5° y +21.5°. Utilizar una solución al 10 por ciento m/v de la muestra y hacer la determinación inmediatamente.

pH. MGA 0701. Entre 2.2 y 2.5. Determinar en una solución al 5 por ciento m/v de la muestra. es transparente (MGA 0121, método II) e incolora (MGA 0181, método I).

CLARIDAD Y COLOR DE LA SOLUCION. Una solución al 5 % m/v de la muestra es transparente (MGA 0121, método II) e incolora (MGA 0181, método I).

METALES PESADOS. MGA 0561. No más de 20 ppm. Disolver 1.0 g de la muestra en 25 ml de agua.

SUSTANCIAS RAPIDAMENTE CARBONIZABLES. A 50 mg de la muestra agregar 5.0 ml de ácido sulfúrico y dejar reposar 5 minutos: la solución no es más intensamente colorida que la solución de SRef Y4 (MGA 0181).

RESIDUOS DE LA IGNICION. MGA 0751. No más de 0.1 por ciento.

VALORACION. Disolver 100 mg de la muestra en una mezcla de 100 ml de agua libre de bióxido de carbono y 25 ml de solución 2 N de ácido sulfúrico. Titular la solución inmediatamente con solución 0.1 N de yodo; agregar 3 ml de SI de almidón cuando se acerca al punto final. Cada mililitro de solución 0.1 N de yodo equivale a 8.806 mg de ácido ascórbico.

FERRICIANURO DE POTASIO: (Prusiato rojo de potasa; prusiato rojo potásico). $\text{Fe}(\text{CN})_6\text{K}_3$.

Propiedades: cristales o polvo brillantes; color rojo vivo; soluble en agua; ligeramente soluble en alcohol; p.e. 1.85 (25°C); p.f. descompone al calentar y despiden humos muy tóxicos pero el compuesto mismo tiene poca toxicidad.

Obtención: se pasa una corriente de cloro a través de una solución de ferrocianuro potasio, y se pasara el ferricianuro.

ACIDO NITRICO: (Agua fuerte, ácido de grabadores; ácido azoico.) HNO_3 .

Propiedades: líquido trasparente, incoloro o amarillento; sofocante cáustico y corrosivo. Puede atacar casi todos los metales. El color amarillento se debe al desprendimiento del dióxido de carbono al exponerlo a la luz. Miscible con agua; descompone en el alcohol. P. eb.(descompone), 86°C; p.f. 41.59°C; p.e. 1.504 (25/4°C); presión de vapor, 62 mm (25°C). Peligros: muy tóxico por inhalación; corrosivo para la piel y membranas mucosas; fuerte agente oxidante. Peligroso riesgo de incendio en contacto con materias orgánicas. Tolerancia, 2 ppm en el aire.

CLORURO DE SODIO: (Sal de cocina; sal de mar; hálito; sal de roca.) NaCl .

Propiedades: cristales transparentes, incoloros o polvo blanco cristalino; algo higroscópico; soluble en agua y glicerol; muy soluble en alcohol. P.e. 2.165; p.f. 801°C; p.eb. 1.413°C. No combustible; poco tóxico.

ALGINATO DE SODIO: (Polimanuronato sódico.) $(\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_6\text{Na})_n$.

Propiedades: sólido incoloro o algo amarillento que se presenta en forma de filamentos, gránulos y polvo. Forma una solución viscosa coloidal con agua; insoluble en alcohol, éter y cloroformo. No combustible. No tóxico.

Obtención: se extrae de las algas pardas.

ALMIDON DE MAIZ. (Amilo) $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5$

DESCRIPCION. Polvo fino de color blanco, o ligeramente amarillo, sin olor ni sabor.

SOLUBILIDAD. Insoluble en agua fría y etanol al 95 por ciento v/v.

ENSAYOS DE IDENTIDAD.

A. Preparar con 1.0 g de la muestra y 2.0 ml de agua fría, una mezcla homogénea, adicionar 15 ml de agua hirviendo, mezclar, hervir suavemente 2 minutos y enfriar. Se obtiene una jalea blanquecina y translúcida.

B. A una porción de la suspensión anterior agregar SR de yodo, se colorea de azul violeta que varía al azul intenso.

C. Gránulos poligonales de 2 a 23 μm ; o gránulos redondos o esferoidales de 25 a 35 μm de diámetro, generalmente con una hendidura central circular o polirradial.

LIMITES MICROBIANOS. MGA 0571. Ausencia de patógenos.

pH. MGA 0701. Entre 4.5 y 7.0. Depositar 20 g +/- 100 mg de la muestra, en un recipiente adecuado, no metálico, agregar 100 ml de agua agitar durante 5 minutos continuamente a velocidad moderada y determinar de inmediato el pH potenciometricamente.

PERDIDA POR SECADO MGA 0671 No más del 14 por ciento. Secar durante 4 horas a 120°C.

FIERRO. MGA 0451. No más de 0.002 por ciento. Disolver el residuo obtenido en la prueba para residuo de ignición en 4.0 ml de ácido clorhídrico calentado suavemente, llevar al aforo

con agua a 50 ml y mezclar. Diluir 25 ml de esta solución a 47 ml con agua: esta solución da reacción positiva a las pruebas de identidad para hierro.

SUSTANCIAS OXIDANTES. No más de 0.002 por ciento. Pesar 4.0 g de muestra a un matraz Erlenmeyer con tapón de 125 ml y agregar 25 ml de agua. Tapar y agitar durante 5 minutos.—Decantar el contenido del matraz en un embudo para centrifuga de 50 ml y centrifugar hasta clarificar. Pasar 30 ml del líquido claro sobrenadante dentro de otro matraz Erlenmeyer con tapón, agregar 1 ml de ácido acético glacial y de 0.5 a 1.0 g de yoduro de potasio, tapar, agitar y enseguida dejar reposar en la oscuridad durante 25 a 30 minutos. Agregar 1 ml de SI de almidón y titular con solución 0.002 N de tiosulfato de sodio hasta que desaparezca el color azul. Efectuar una determinación en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de solución 0.002 N de tiosulfato de sodio equivale a 34 um de sustancia oxidantes, calculadas como peróxido de hidrógeno.

DIOXIDO DE AZUFRE. No más de 80 ppm. mezclar 20 g de la muestra con 200 ml de agua hasta obtener una suspensión uníforme y filtrar. Agregar a 100 ml del filtrado claro, 3.0 ml de SR de almidón y titular con solución 0.010 N de yodo hasta la primera coloración azul permanente. No se consumen más de 2.7 ml.

IMPUREZAS ORGANICAS VOLATILES. MGA 0500. Método II. Cumple los requisitos.

POLIVINILPIRROLIDONA: (pvp) $(C_6H_9NO)_n$

Es un polímero sintético que consiste principalmente de grupos lineales de 1-vinil-2-pirrolidona según el grado de polimerización resultan polímeros de varios pesos moleculares. Se caracteriza por la viscosidad en solución acuosa, relativa a la del agua, expresada como valor K en el rango de 10 a 120. El valor de K de polividona, teniendo un valor nominal K de 15 ó menos, es de no menos de 85 y no más de 115 por ciento del valor nominal K y el valor K de polividona teniendo un valor nominal K o rango de valor nominal K con un promedio de más de 15, es no menos de 90 por ciento y no más de 108 por ciento del valor nominal K o promedio del rango del valor nominal K.

DESCRIPCION. Polvo blanco a amarillo claro; higroscópico.

SOLUBILIDAD. Soluble en agua, etanol y cloroformo; casi insoluble en éter dietílico.

ENSAYOS DE IDENTIDAD. A. A 10 ml de una solución (1 en 50) de la muestra, agregar 20 ml de solución 1 N de ácido clorhídrico y 5 ml de SR de dicromato de potasio. Se forma un precipitado amarillo anaranjado.

B. Disolver 75 mg de nitrato de cobalto y 300 mg de tiocianato de amonio en 2 ml de agua. Agregar a esta solución, 5ml de solución (1 en 50) de la muestra; acidificar la solución resultante con solución 3 N de ácido clorhídrico. Se forma un precipitado azul pálido.

C. A 5 ml de una solución (1 en 200) de la muestra, agregar unas gotas de S:R: de yodo. Se produce un color rojo oscuro.

pH. MGA 0701. Entre 3 y 7. Determinar en una solución al 5 por ciento m/v de la muestra.

AGUA. MGA 0041. No más de 5 por ciento.

RESIDUO DE LA IGNICION. MGA 0751. No más de 0.1 por ciento.

PLOMO. MGA 0721. No más de 10 ppm. Disolver 1 g de la muestra en 25 ml de agua.

ALDEHIDOS. MGA 0361. No más de 0.05 por ciento.

Solución reguladora de fosfatos. Pasar 50.0 g de pirofosfato de potasio a un matraz volumétrico de 500 ml y disolver en 400 ml de agua. Ajustar el pH a 9, si es necesario, con solución 1 N de ácido clorhídrico, diluir con agua al volumen y mezclar.

Solución de aldehído deshidrogenasa. Pasar una cantidad de liofilizado deshidrogenasa equivalente a 70 unidades a un vial de vidrio, disolver en 10.0 ml de agua y mezclar. Esta solución es estable a 4°C durante 8 hrs.

Solución NAD. Pasar 40 mg de dinucleótido de adeninanicotinamida a un vial de vidrio, disolver en 10.0 ml de solución reguladora de fosfatos y mezclar. Esta solución es estable durante 4 semanas a 4°C.

Preparación de referencia. Agregar 2 ml de agua a un pesafiltros y pesar. Agregar 100 mg (aprox. 0.13 ml) de acetaldehído recientemente destilado y pesar exactamente. Pasar esta solución a un matraz volumétrico de 100 ml, diluir con agua al volumen y mezclar. Almacenar a 4°C durante cerca de 20 hrs. Pasar 1 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 100 ml, diluir con agua al volumen y mezclar.

Preparación de la muestra. Pasar 2 g de la muestra a un matraz volumétrico de 100 ml, disolver en 50.0 ml de solución reguladora de fosfatos, diluir al volumen con solución reguladora de fosfatos y mezclar. Tapar el matraz, calentar a 60°C durante 1 hora y enfriar a temperatura ambiente.

Procedimiento. Pasar 0.5 ml de la preparación de referencia, de la preparación de la muestra y de agua como blanco de reactivos a celdas de 1 cm. Agregar 2.5 ml de solución reguladora de fosfatos y 0.2 ml de solución NAD en cada celda. Cubrir las celdas para eliminar el oxígeno. Mezclar por inversión y dejar reposar de 2 a 3 minutos a 22°C +/- 2°C. Determinar la absorbancia de las soluciones a la longitud de onda de 340 nm usando agua como referencia. Agregar 0.05 ml de solución de aldehído deshidrogenasa a cada celda, cubrir la celda para eliminar el oxígeno. Mezclar por inversión y dejar reposo durante 5 minutos a 22°C +/- 2°C, determinar las absorbancias de las soluciones a la longitud de onda de 340 nm usando agua como referencia. Calcular el porcentaje de aldehídos en la muestra, expresados como acetaldehído, mediante la siguiente fórmula:

$$10(C/P) \left[\frac{(Am2 - Am1) - (Ab2 - Ab1)}{(Aref2 - Aref1) - (Ab2 - Ab1)} \right]$$

en donde C es la concentración en miligramos por mililitro de acetaldehído en la preparación de referencia; P es el peso en gramos de la porción de muestra tomada; Am1, Aref1 y Ab1 son las absorbancias de las soluciones obtenidas con las preparaciones de la muestra, de referencia y del blanco respectivamente, antes de la adición de la solución de aldehído deshidrogenasa; y Am2, Aref2 y Ab2 son las absorbancias de las preparaciones de la muestra, de referencia y del blanco después de la adición de la solución de aldehído deshidrogenasa.

HIDRAZINA. MGA 0241. Capa delgada. No más de 1 ppm.

Soporte. Gel de sílice dimetilsilanizada.

Fase móvil. Mezcla de metanol y agua (2:1).

Preparación de la muestra. Pasar 2.5 g de la muestra a un tubo de centrifuga de 50 ml, agregar 25 ml de agua y mezclar para disolver. Agregar 500 ul de una solución (1 en 20) de salicilaldehído en metanol, agitar y calentar en un baño de agua a 60°C durante 15 minutos. Después de enfriar, agregar 2.0 ml de tolueno, tapar el tubo, agitar vigorosamente durante 2 minutos y centrifugar. Utilizar la capa superior clara de tolueno.

Preparación de referencia. Solución que contiene 9.38 ug/ml de salicilaldazina en tolueno (1 ppm de hidrazina).

Procedimiento. Aplicar por separado 10 ul de la preparación de la muestra y de la preparación de referencia en la cromatoplaqa. Dejar secar las manchas y desarrollar el cromatograma hasta que el frente del disolvente haya avanzado tres cuartas partes de la longitud de la placa. Dejar secar y examinar la cromatoplaqa bajo lámpara de luz ultravioleta a 365 nm. La salicilaldazina aparece como una mancha fluorescente con un valor Rf de 0.3, y la fluorescencia de cualquier mancha de salicilaldazina en la preparación de la muestra no es más intensa que la obtenida con la preparación de referencia.

VINILPIRROLIDINONA. MGA 0991. Titulaciones residuales. No más de 0.2 por ciento de vinilpirrolidinona. Disolver 10 g de la muestra en 80 ml de agua, agregar 1 g de acetato de sodio y titular con solución 0.1 N de yodo hasta que no haya cambio del color del yodo. Agregar un exceso de 3 ml de solución de yodo, dejar reposar 10 minutos y titular con solución 0.1 N de tiosulfato de sodio agregando 3 ml de SI de almidón cuando se aproxima el punto final. Hacer una determinación en blanco y efectuar las correcciones necesarias. Se consumen no más de 3.6 ml de solución 0.1 N de yodo.

CONTENIDO DE NITROGENO. MGA.0611. No más de 11.5 y no más de 12.8 por ciento, calculado con referencia a la sustancia anhidra. Utilizar 100 mg de muestra; en el procedimiento omitir la adición de peróxido de hidrógeno; calentar durante 4 horas más.

VALOR K. Pesar una cantidad de muestra sin secar, equivalente en base anhidra a la cantidad especificada en la tabla siguiente:

Valor nominal de k	gramos
< 18	5
> 18 a 95	1
> 95	0.1

Disolver la muestra con 50 ml de agua en un matraz volumétrico de 100 ml, diluir a volúmen con agua y mezclar. Dejar reposar 1 hora y determinar la viscosidad de ésta solución a 25°C ± 2°C utilizando un viscosímetro de tubo capilar (MGA 0951). Calcular el valor K de polividona por la fórmula:

$$\frac{\sqrt{300c \log z + c (1.5c \log z)^2 + 1.5c \log z - c}}{0.15c + 0.003c^2}$$

en la que c es el peso en gramos en base anhidra de la muestra en cada 100 ml de solución y z es la viscosidad de la solución de la muestra relativa a la del agua.

SULFATO DE CALCIO: CaSO_4 o $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Se presenta en la naturaleza como anhidrita y yeso en forma de hidrata.

Propiedades: polvo o cristales blancos inodoros; p.e. 2.964; p.f. 1450 C. Ligeramente soluble en agua, p.e. 2.32; pierde 1 ½ H O a 128°C; queda en forma anhidra a 163°C. No combustible; no tóxico.

FOSFATO TRICALCICO: (Fosfato tribásico de calcio, ortofosfato tricálcico, fosfato tricálcico terciario). $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Térmicamente puede ser preparado verdadero, pero no es frecuentemente.

Propiedades: polvo amorfo, blanco, inodoro, insípido; p.e. 3.18; p.f. 1670°C; soluble en ácidos, insoluble en agua, alcohol y ácido acético. No tóxico, no inflamable. Estable en el aire.

TALCO: $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$ Es un silicato de magnesio hidratado natural, que algunas veces contiene pequeñas cantidades de silicato de aluminio.

DESCRIPCION. Polvo cristalino, muy fino, blanco o blancogrisáceo. Untuoso al tacto, se adhiere con facilidad a la piel y está libre de arenillas.

ENSAYOS DE IDENTIDAD. Mezclar 200 mg de carbonato de sodio anhidro y 2 g de carbonato de potasio anhidro. Calentar la mezcla en un crisol de platino hasta fusión completa, a la mezcla fundida agregar 100 mg de la muestra y continuar calentando hasta fusión completa. Enfriar y pasar la mezcla fundida a un vaso de precipitado con la ayuda de 50 ml de agua caliente, agregar ácido clorhídrico, hasta que no se produzca efervescencia y

agregar un exceso de 10 ml del mismo ácido. Evaporar en BV hasta sequedad, enfriar, agregar 20 ml de agua, hervir la mezcla y filtrar; queda un residuo insoluble de sílice. Disolver en el filtrado 2 g de cloruro de amonio, agregar 5 ml de solución 6 N de hidróxido de amonio, filtrar si es necesario, y agregar SR de fosfato de sodio dibásico. Se separa un precipitado cristalino, blanco, de fosfato de amonio y magnesio.

PERDIDA POR IGNICION. MGA. 0670. No más del 5 por ciento de su peso. Pesar 1 g de la muestra e incinerar al rojo vivo hasta peso constante.

SUSTANCIAS SOLUBLES EN ACIDO. Digerir 1 g de la muestra con 20 ml de solución 3N de ácido clorhídrico a 50°C durante 15 minutos, agregar agua hasta el volumen original, mezclar y filtrar. A 10 ml del filtrado agregar 1 ml de solución 2 N de ácido sulfúrico, y evaporar hasta sequedad e incinerar hasta peso constante. El peso del residuo es no mayor de 10 mg (2 por ciento).

REACCION Y SUSTANCIAS SOLUBLES. Hervir 10 g de la muestra con 50 ml de agua, durante 30 minutos; agregar agua de vez en vez para reponer el volumen original y filtrar. El filtrado es neutro al papel tornasol. Evaporar la mitad del filtrado hasta sequedad y desecar el residuo a 105°C durante una hora; el peso del residuo es no más de 5 mg (0.1 por ciento)

FIERRO SOLUBLE EN AGUA. Acidificar ligeramente con ácido clorhídrico, la otra mitad del filtrado obtenido en el ensayo anterior y agregar 1 ml de SR de ferricianuro de potasio. El líquido no adquiere coloración azul.

LIMITES MICROBIANOS. MGA. 0571. La cuenta total de bacterias no excede de 500 UFC/g.

ARSENICO, METALES PESADOS Y PLOMO.

Solución de la muestra. Pasar 10 g de la muestra a un matraz cónico, agregar 50 ml de solución 0.5 N de ácido clorhídrico; conectar el matraz a un condensador de reflujo y calentar en un BM durante 30 minutos, enfriar, pasar la mezcla a un vaso de precipitados y dejar sedimentar la materia insoluble. Decantar el líquido sobrenadante pasándolo a través de un papel filtro de velocidad media, recibiendo el filtrado en un matraz volumétrico de 100 ml. Retener lo más posible la materia insoluble en el vaso de precipitados. Lavarla con 3 porciones de 10 ml de agua caliente decantando cada lavado en el papel filtro y reuniéndolo con el filtrado en el matraz, finalmente lavar el papel filtro con 15 ml de agua caliente. Enfriar el filtrado a temperatura ambiente, diluir con agua el volumen y mezclar. Emplear esta solución para las pruebas siguientes:

ARSENICO. MGA. 0111. No más de 3 ppm. Emplear 10 ml de la solución de la muestra.

METALES PESADOS. MGA. 0561. No más de 40 ppm.
Utilizar 5 ml de la solución de la muestra.

PLOMO. MGA 0721. No más de 10 ppm. Emplear 5 ml de la solución de la solución de la muestra.

CLORANFENICOL: $C_{11}H_{12}C_{12}N_2O_5$

D-Treo-(-)-2,2-Dicloro-N-, 2-hidroxi-1-(hidroxi metil)-2-(4-nitrofenil)etil acetamida.

Contiene no menos de 97.0 por ciento y no más de 103.0 por ciento de $C_{11}H_{12}C_{12}N_2O_5$.

SUSTANCIAS DE REFERENCIA. Cloranfenicol.

DESCRIPCION. Agujas en forma de cristales blancos o polvo blanco ligeramente amarillo.

POTENCIA. MGA 0100 (difusión en agar). No menos de 900 ug/mg de cloranfenicol.

SOLUBILIDAD. Ligeramente soluble en agua, libremente soluble en alcohol, en propilenglicol, acetona y acetato de etilo. En solución alcohólica es destrorrotatorio y en solución con acetato de etilo es levorrotatorio.

ENSAYOS DE IDENTIDAD.

A.MGA 0351.El espectro de absorción en la región infrarroja, de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio, exhibe máximos a las mismas longitudes de onda que el espectro obtenido para la SRef, preparada en forma similar.

PERDIDA POR SECADO.MGA 0671.No más de 0.5 por ciento. Secar hasta peso constante a 105°C.

pH. MGA 0701. Entre 4.5 y 7.5. determinar en una suspensión acuosa que contiene 25 mg/ml.

ROTACION OPTICA.MGA 0771.A 25°C es + 18.5° +/- 1.5°. Disolver 1.25 g de la muestra en un matraz aforado de 25 ml con etanol.

TEMPERATURA DE FUSION. MGA 0471. 151°C +/- 2°C.

ABSORTIVIDAD. MGA 0361. Es 100.0 +/- 3.0 por ciento. Disolver en matraces aforados de 100 ml. 50 mg de la muestra y de la SRef en agua destilada. Hervir si es necesario hasta disolución completa. Pasar 10 ml de cada solución a matraces aforados de 250 ml y llevar al volumen con agua. Determinar la absorbancia de cada solución a 278 nm, usando agua como blanco. Calcular el por ciento de absorptividad relativa como sigue: por ciento de absorptividad relativa = ((Am)(Pref)(Potencia de la SRef en microgramos por miligramo)/(Aref)(Pm)(10)): donde, Am y Aref son las absorciones de la muestra y de la SRef respectivamente y Pm y Pref son el peso en miligramos de la muestra y de la SRef.

CRISTALINIDAD.MGA 0231. Es cristalino.

SEGURIDAD.MGA 0795. Pasa la prueba.

PIROGENOS. MGA 0711. No es pirogénica. Usar 2.0 ml/kg de peso corporal de una solución acuosa al 0.25 por ciento m/v de la muestra.

VALORACION ESPECTROFOTOMETRICA.

MGA 0361. Proceder según se describe en la prueba de absorptividad. Calcular la cantidad de cloranfenicol en microgramos por miligramo como sigue: (Am)(Pref)(Potencia de la Ref en microgramos por miligramo)/(Aref)(Pm).

Peligros: tiene efectos secundarios nocivos y a menudo peligrosos.

ACIDO CLORHIDRICO:(ácido muriático) HCl

Propiedades: líquido incoloro o ligeramente amarillo, fumante, picante. P.f. -115°C ; p.eb. -85°C ; . El ácido clorhídrico es un ácido fuerte y muy corrosivo.

Peligros: muy tóxico por ingestión e inhalación; fuertemente irritante para los ojos y la piel.

ETER ETILICO: (éter dietílico, éter sulfúrico, éter anestésico); $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$.

Propiedades: líquido incoloro, móvil, volátil, higroscópico, olor aromático, sabor ardiente y dulce. P.eb. 34.5°C ; p.c. -116.2°C ; p.e. 0.7147. Soluble en alcohol, cloroformo, benceno, disolventes de nafta y petróleos, ligeramente soluble en agua.

Obtención: por acción del ácido sulfúrico sobre alcohol etílico o etileno, seguido de destilación.

Peligros: extremadamente inflamable; serios peligros de explosión e incendio cuando se expone al calor o lama. Forma peróxidos explosivos.

PROBLEMAS ADICIONALES

Fue estudiada la saponificación de acetato de etilo con hidróxido de sodio (una reacción de segundo orden), a 25°C donde la concentración inicial de ambos reactivos en la mezcla es 0.0200 M. La concentración del hidróxido de sodio fue después de 30 minutos 0.00410 M.

- 1.- ¿Calcule la constante de velocidad (K) ?
- 2.- El tiempo de vida media de la reacción.

Después de un año, un fármaco se deprecia 70% de concentración inicial.

- 1.- Calcular la constante de velocidad (en términos de % degradado).
- 2.- El tiempo de vida media.
- 3.- La cantidad de fármaco remanente al término de 2 años, suponiendo que la reacción es de (1) cero, (2) primero, y (3) segundo orden.

Reacciono el acetato de etilo con hidróxido de sodio en solución acuosa, irreversiblemente a acetato de sodio y etanol. En una particular corrida cinética, la reacción fue seguida por determinaciones periódicas de hidróxido de sodio remanente y donde se obtuvieron los siguientes datos:

t (min.)	0	5	10	15	20	30	∞
C NaOH M	0.03	0.0245	0.0211	0.0188	0.0171	0.0149	0.0100

Suponiendo que la reacción llevo termino, estimando el orden y la constante de velocidad de la reacción.

La oxidación de un fármaco con permanganato de potasio KMnO_4 es estudiada en solución buffer ácida siguiendo la absorbancia del permanganato a 525 nm. En una corrida cinética particular, donde la concentración inicial del fármaco (D_0) = 5.00×10^{-4} M, las siguientes lecturas de absorbancia se obtuvieron, usando un espectrofotómetro de flujo.

t (s)	0	10	20	30	40	50	60
A:	0.472	0.374	0.298	0.235	0.187	0.148	0.119

t (s)	70	80	90	100	∞
A:	0.094	0.074	0.059	0.047	0.000

- 1.- Calcule la constante de velocidad para la reacción de pseudo primer orden usando el método de tiempo infinito.
- 2.- Suponiendo que la reacción es de primer orden con respecto al fármaco, calcule la constante de velocidad para segundo orden.
- 3.- La reacción fue estudiada únicamente por 80 segundos, calcule la constante de velocidad de pseudo primer orden usando el método de Guggenheim.

La constante de velocidad para la hidrólisis alcalina de ácido acetil salicílico (aspirina) a 30, 40, 50°C es 0,0574, 0,107 y 0,193 $M^{-1} S^{-1}$ respectivamente. Cuál es la energía de activación E_a en $Kcal\ mol^{-1}$ y el factor de frecuencia en S^{-1} dentro del rango de temperatura.

La constante de velocidad para la descomposición de 5- fluoro uracil a 80°C es $9.6 \times 10^{-7} S^{-1}$. Donde la energía de activación E_a para su descomposición es 24,5 $Cal\ mol^{-1}$. ¿Cuál es la constante de velocidad (K) a 60°C?

Un estudio de estabilidad de aspirina, está fundado en que la constante de velocidad es de pseudo primer orden a pH 7.0 con $3.7 \times 10^{-6} S^{-1}$. Calcular la vida media y conservación de una solución de aspirina a este pH.

La hidrólisis de aspirina ha sido estudiada y es estable a pH 2.5. A éste pH y 25°C la constante de velocidad es de pseudo primer orden, y $5.0 \times 10^{-7} S^{-1}$, la solubilidad 0,33 g/ 100 ml. Calcule la conservación de una suspensión de aspirina con una potencia de 100 mg/ml.

La hidrólisis de cloranfenicol fue estudiada determinándose que es independiente del pH entre 2 y 7 en un buffer universal (fosfato-borato-citrato). La constante de velocidad es $6.3 \times 10^{-3} S^{-1}$ en el rango de pH a 80°C. La energía de activación a pH 6 fue de 24 $Kcal/mol$. Calcule la conservación a 25°C en buffer universal.

Usando los datos del problema de la hidrólisis de aspirina, calcule la conservación del fármaco en una solución buffer de pH 9.0 a 25°C.

Durante una prueba de estabilidad acelerada para un nuevo producto, el porcentaje remanente del fármaco fue determinado en un periodo de tiempo de 120 días a temperatura de 40, 50, 60, 70 y 90°C. Planteando que y ($= \log$ del fármaco remanente) contra tiempo, estando todas las líneas de temperatura en estudios donde las ecuaciones de regresión lineal son:

$$40^\circ C: y = 2.000 - 4.77 \times 10^{-4} t \text{ (días)}$$

$$50^\circ C: y = 2.001 - 9.53 \times 10^{-4} t$$

$$60^\circ C: y = 2.002 - 1.43 \times 10^{-3} t$$

$$70^\circ C: y = 1.999 - 2.29 \times 10^{-3} t$$

$$90^\circ C: y = 2.003 - 4.58 \times 10^{-3} t$$

Calcule la conservación a 25°C (t_{90})

Un fármaco en solución cuando se preparo tenía una vida media de 24 horas (t_{90} primer orden, reacción de hidrólisis) manteniéndose por 36 horas. La dosis original es 5.0ml. Qué dosage en ml aspiraría, requiriendo una presentación en 100 % en la etiqueta de dosage después de 36 horas.

Calcular el factor Q_{10} donde la constante de velocidad puede cambiar en 10 grados a temperatura ambiente (20°C - 30°C), para 2 reactivos donde la energía corresponde es 12.0 y 24.0 Kcal/mol respectivamente.

Calcular los factores donde la constante de velocidad puede cambiar arriba de 25 a 50°C.

El periodo de experimentación para un producto reconstituido, en donde $Q_{10} = 2.0$ en 72 horas, donde se almaceno en un refrigerador (5°C). Calcule el periodo de experimentación donde el producto es almacenado a temperatura ambiente (25°C).

La reacción química hipotética entre A; B; y C es representada por la ecuación estequiométrica:



La velocidad de la reacción inicial moderada para varias concentraciones iniciales de A, B y C a una temperatura constante. Los resultados son los siguientes:

Experimentación	Concentración inicial M			velocidad inicial de formación de E.M s ⁻¹
	A	B	C	
1	0.10	0.10	0.10	5.0×10^{-4}
2	0.20	0.10	0.10	5.0×10^{-4}
3	0.30	0.10	0.10	5.0×10^{-4}
4	0.10	0.20	0.10	1.0×10^{-3}
5	0.10	0.30	0.10	1.5×10^{-3}
6	0.10	0.10	0.20	2.0×10^{-3}
7	0.10	0.10	0.30	4.5×10^{-3}

- Expresar la velocidad de formación de D en términos de velocidad de desaparición de A, B y C.
- Expresar la velocidad de formación de E en términos de concentración de A, B y C.
- Calcular la velocidad de reacción inicial, donde la concentración inicial es 0.250 M para A, 0.150 M para B 0.125 M para C.

Está fundamentado experimentalmente que una mezcla que contiene 1 mol de CH₃COOH con 1 mol de C₂H₅OH, después de reaccionar se obtiene 2/3 mol de éster y 2/3 moles de agua. Si se añade 1 mol más de C₂H₅OH a esta mezcla, cuál será la composición de la mezcla para un nuevo estado de equilibrio.

La degradación del colorante en una preparación de multisulfa fue encontrada la reacción de cero orden donde la constante de velocidad fue 2.2×10^{-5} de absorbancia por horas, a 25°C .

- a) Cuál es la vida media de una preparación donde la absorbancia fue 0.480 a 500 nm.
 b) Esas preparaciones son ejecutadas donde el rango de absorbancia da un valor de 0.200. Calcular la vida media de la preparación a 25°C .

La degradación de una suspensión es de orden cero. Los siguientes datos se obtuvieron en unas pruebas de estabilidad, calcular la constante de velocidad y la vida media.

tiempo (meses)	0	1	2	3	6	12	18
% potencia	100	94	91	84	70	41	10

La descomposición de un productos farmacéuticos es de primer orden. Los siguientes datos se obtuvieron en pruebas de estabilidad, calcular la constante de velocidad y la vida media.

tiempo (meses)	0	2	4	6	12	18	24	36
% potencia	100	87.7	77.1	67.6	45.7	31.0	20.9	9.57

Se sabe que un fármaco es inefectivo después de descomponerse en un 25%. La concentración original de la preparación es de 100 mg/ml; cuando llega al final de 12 meses, la concentración está a 8.2 mg/ml. Suponiendo que la degradación es de primer orden, ¿qué tiempo de expedición debe tener la etiqueta y cuál sera la vida media del producto?.

La saponificación de acetato de metilo con hidróxido de sodio (una reacción de segundo orden) fué estudiada a 25°C donde la concentración inicial del ester y de la base es 0.0100 M. La concentración de hidróxido de sodio remanente después de 50 minutos fué 0.00660 M. Calcule la constante de velocidad y la vida media de la reacción.

La saponificación de niotrobenzoato de etilo con hidróxido de sodio (una reacción de segundo orden) fué investigada a 25°C espectrofotometricamente siguiendo la degradación en la concentración de ester. La concentración inicialde ester fué 0.0500 M y de hidróxido 0.100 M. Los datos siguientes fueron obtenidos:

t (s)	0	100	200	300	400
[ester] X 102 M	5.00	2.52	1.45	0.887	0.562
t (s)	500	600	700	800	
[ester] X 102 M	0.363	0.240	0.157	0.104	

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Calcule la constante de velocidad para segundo orden.

La reacción de un fármaco D donde un reactivo R fué investigado usando concentraciones iniciales iguales de los reactivos, siguiendo la degradación de la concentración del fármaco, los siguientes datos fuerón obtenidos:

t (s)	0	100	200	300	400	500
[D] X 10 ³ M:	5.00	3.28	2.44	1.94	1.61	1.38

Construir la gráfica de la curva de reacción y determinar el orden de la reacción usando el método de vida media.

Fué estudiada la hidrólisis del ácido N⁴- Acetilsulfonilamida (ASAA) por determinaciones periódicas del producto de la sulfonilamida, usando un método espectrofotométrico automatizado basado en la reacción Bratton-Marshall. En una corrida particular, donde la concentración inicial de ASSA fué 8.50X 10⁻⁵ M y HCl 1.00 M, las siguientes lecturas de absorbancia fuerón obtenidas:

t (s)	0	130	390	650	910
A:	0	0.013	0.121	0.227	0.317

t (s)	1170	1430	1690	1950
A:	0.375	0.420	0.469	0.505

t (s)	2210	2470	2730	2990
A:	0.544	0.575	0.587	0.603

- a) Calcule la constante de velocidad (K) de la reacción de primer orden usando el método Guggenheim.
 b) Calcule la constante de velocidad de segundo orden para la mezcla.

La degradación de un colorante es de orden cero en una metilsulfa mostrando que la preparación depende de las siguientes temperaturas:

T (°C)	40	50	60	70
K (M d ⁻¹) X 10 ⁻¹	0.221	0.562	1.62	3.91

Calcule la energía de activación (Ea)

La constante de velocidad es de segundo orden para la hidrólisis del ácido N⁴-acetil sulfonilamida a 70°C es $1.08 \times 10^{-3} \text{ M} \cdot \text{S}^{-1}$. La energía de activación es de 15.8 Kcal mol.
¿Cuál es la constante de velocidad a 50°C.

La reacción de alcohol etílico con anhídrido acético:



es llevada a cabo en las siguientes solventes (los parámetros de solubilidad del solvente está entre parentesis); hexano (7.3), nitrobenzono (10.0) y tetracloruro de carbono (8.6). La compleja actividad se asemeja al acetato de etilo, es menos polar que los reactivos. Predecir la secuencia de la constante de velocidad en los tres solventes.

La degradación de glucosa (un dipolo) con solución ácida a altas temperaturas en varias mezclas de dioxano-agua arrojando los siguientes resultados:

% dioxano (w/w)	5	20	30	40	50
Coc. dielectrica	51	42	35	28	22
Cons. de vel.(K)	4.81	5.45	6.34	7.76	10.3

- Comprobar la afección de la constante dieléctrica de los solventes en la velocidad de reacción.
- Predecir la constante de velocidad de reacción en pura agua en donde $E = 55$ a la temperatura de el experimento.

Los siguientes datos fueron obtenidos por catálisis-ácida para la descomposición de un fármaco en solución.

pH	2.00	1.70	1.50	1.40	1.30
$K_{\text{abs}} (\text{h}^{-1})$:	0.00516	0.00830	0.0120	0.0146	0.0178

Calcular la constante de velocidad para catalisis-ácida la constante de velocidad de reacción K_0 y K_{H^+} . tener en cuenta que la reacción de catalisis-basica es insignificante en soluciones ácidas.

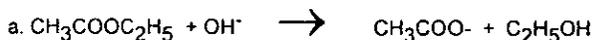
Los siguientes datos fueron obtenidos, realizado la reacción a 25°C:



μ :	0.00050	0.00100	0.00250	0.00500
$k, \text{M}^{-1} \text{min}^{-1}$:	0.097	0.101	0.111	0.122

Calcule la constante de velocidad en solución diluida infinita (fuerza iónica cero).

Predecir los efectos de la fuerza iónica en la velocidad de las siguientes reacciones:



Un fármaco en suspensión mostró una degradación cinética de orden cero donde la constante de velocidad es de $0.50 \text{ mg ml}^{-1} \text{ min}^{-1}$.

- a) ¿Calcule t_{90} para la suspensión donde la concentración es 15.0 mg/ml^{-1} .
 b) Si la solubilidad del fármaco es 0.50 mg/ml^{-1} . ¿Qué vida media tiene y la degradación es de primer orden en la solución.

La degradación de un fármaco es de primer orden donde su vida media es de 60 días, ¿cual valor es el de la constante de velocidad (K) y t_{90} .

La constante de velocidad de hidrólisis alcalina de procina a pH 8.0 y 37°C es $2.90 \times 10^{-6} \text{ S}^{-1}$ y la energía de activación es 13.8 Kcal/mol. ¿Calcular el t_{90} a 0°C y 25°C al mismo pH.

Un producto que tiene fecha de caducidad de 24 meses a la fecha, fue almacenado en refrigeración (5°C), es almacenado invertidamente a temperatura ambiente (25°C) por 1 mes. ¿Calcular la actual fecha de caducidad para almacenarse en un refrigerador, donde $Q_{10} = 3$.

En una farmacia fué encontrado unas botellas viejas que tenían 6 años conteniendo tabletas las cuales contenían un fármaco donde su degradación es de primer orden y la constante de velocidad es $5.01 \times 10^{-2} \text{ S}^{-1}$. ¿Qué porcentaje de potencia presentan a la fecha estas tabletas?

Calcular Q_{10} para los intervalos de temperatura 15°C a 25°C donde la Energía de activación (E_a) es 15 Kcal mol^{-1} .

Si una suspensión que tiene unos 15 días de vida media a 5°C y $Q_{10} = 3$ a temperatura ambiente por un día. Por cuanto tiempo se reduce la fecha de expedición.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- KENNETH, Connors; GORDON L. Amidoy y otros. 1986. "Chemical stability pharmaceuticals". Edt. Wiley segunda edición. E.U.A. Interscience.
- 2.- SBARBATI, Norma Ethel. 1975. "Estabilidad de medicamentos". Edt. EL ATENEO, unica edición. Buenos Aires (ARGENTINA).
- 3.- BANKER, Gilberts; Chustopher T. Rhodes. 1990. "Modern Pharmaceutics". Edt. Marcel Dekker segunda edición. N.Y: and Basel.
- 4.- 1983. "Physical Pharmacy" (Phisical chemical principles in the pharmaceuticals sciences). Ed.Lea & Febiger Philadelphia primera edición. Capítulo 14 pág. 352-398.
- 5.- HELMAN, Jose y otros. 1982. "Farmacotécnia teórico practica". Edt.Continental S.A. Tercera edición. Argentina. Tomo VIII pág. 2353-2399, 2417-2479.
- 6.- LACMAN, Leon; Herbart A. Lieberman.1986. "The Theory and Practica of Industrial Pharmacy". Edt. primera edición. Seccion IV pág. 760-802.
- 7.- "Farmacopes de los Estados Unidos Mexicanos". Quinta edición. 1988. México. Comisión permanente de farmacoepa de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaria de Salud.
- 8.- REMINGTON, Joseph. "Farmacja" tomo 2. 1991. Edt.Panamericana. 17ba, edición. Argentina. pág 2001-2012
- 9.- KLAUS, Florey "Analytical Profiles of Drug Substances". 1982. Edt. Academic Press,inc. Ediciones 72, 79, 82, 86. Volumenes 1, 8, 11, 18. London.
- 10.- GARY, D Chistian; Koupparis A. Michel. 1993. "Quantitative Calculation in Pharmaceutical Practice and Research". Edt.VCH Publishers, Inc U.S.A. Pág. 183-226. Capítulo 7
- 11.- Revista. Asociación Farmacéutica Mexicana. "Informacéutico" Volumen 1 Número 5 Enero-Febrero 1995. Pág. 56-62.
- 12.- Asociación Farmacéutica Mexicana. "Informacéutico". Volumen 2 Número 1 Marzo-Abril 1995. Pág 53-56

- 13.- Center for Drugs and Biologics, Department of Health and Human Services. "Guidelines for Submitting documentation for the stability of Human Drugs and Biologicals". Febrero de 1987.
- 14.- LORDI, N.G./ Scott M.W. Volumen 54, "Journal Pharmacy SCI". 1965. Pag. 531.
- 15.- GARRETT, E.R. / Col. "Journal Am. Pharmacy ASS". 1956. 57. 59. Volumen 45. Pag. 171, 470. volumen 46. Pag. 584. Volumen 48. Pag. 169.
- 16.- Leyes y Codigos Generales de México. "Ley General de Salud". 1993. Novena Edición. Editorial Porrúa México D.F. Pag. 346 - 349
- 17.- "Diario Oficial". Secretaria de Salud. NORMA Oficial Mexicana NOM-073- SSA1- 1993. Estabilidad de Medicamentos. 08 Marzo de 1996. Pag. 59 -66.