



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

ESTUDIO CINETICO DE ESTABILIDAD
TERMICA DE PENICILINA POR
CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE
BARRIDO (DSC)

T E S I S
Que para obtener el titulo de
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
p r e s e n t a
Cecilia Anabel de la Vega Góngora



México, D. F.

1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

JURADO ASIGNADO:

Presidente: Prof. Malanco Covarrubias Fernando

Vocal: Prof. Viades Trejo Josefina.

Secretario: Prof. Mora-Tovar y Chávez Rosa Lorenia.

1er. Suplente: Prof. Huerta Menez Guillermo.

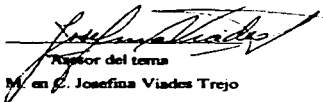
2do. Suplente: Prof. Sánchez Monterrubio Perla Noemí.

Sitio donde se desarrolló el tema:

Facultad de Química, UNAM.

1) Laboratorio 108 (Departamento de Físicoquímica).

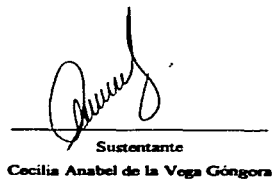
2) Laboratorio de Análisis Térmico (Unidad de Servicios y Apoyo a la Investigación).



Asesor del tema
M. en C. Josefina Viades Trejo



Supervisor técnico
Q. Margarita Portilla



Sustentante
Cecilia Anabel de la Vega Góngora

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a toda la gente que hizo posible la realización de este trabajo. Empezaré agradeciendo a la Q.F.B. Graciela Salazar León de los laboratorios LAKESIDE, al Ing. Senostain de los laboratorios SENOSTAIN y al Q.F.B. Joaquín Rodríguez de los laboratorios GROSSMAN por el apoyo que me brindaron donándome varios lotes de penicilina, así como la sustancia de referencia, como material de estudio.

Agradezco también a Maritsa Vázquez Manzo de laboratorios PROMECO, todas sus atenciones y ayuda, y particularmente a la Q.F.B. Socorro Alpizar Ramos de Tecnológica Farmacéutica de la Facultad de Química, quien además de su apoyo, hizo posible el contacto con los laboratorios farmacéuticos.

Le agradezco sinceramente a mi tutora M. en C. Josefina Viades Trejo por su gran apoyo durante más de la mitad de mi carrera, ella ha sido un ejemplo para mí y me ha impulsado siempre a luchar por alcanzar mis objetivos.

Por ser siempre una persona de gran calidad humana, que ha estado conmigo en todo momento con el mayor de los gustos, le agradezco a mi profesora favorita de clases, Q.F.B. Lorenia Mora y Tovar su apoyo, cariño y amistad.

Principalmente, quiero agradecer a la Q. Margarita Portilla Bauza, quien me contagió con su entusiasmo y dedicación, y logró que la realización de este trabajo fuera realmente muy interesante para mí. Margarita ha sido para mí mucho más que mi supervisora técnica, ha sido mi compañera de trabajo, mi maestra y sobre todo mi amiga, le agradezco por brindarme siempre su apoyo incondicional.

Le agradezco muchísimo a Francisco Asturiano por facilitarme su "micro" por tiempo indefinido, sin la cual hubiera sido muy difícil la realización de este trabajo.

Por último, quiero agradecer al LDI, Erick Anaya R. y a MEXICARE, por el apoyo que me han brindado.

A todos ellos ¡GRACIAS!

DEDICATORIA

A mis padres.

Gracias mamá, por haberme dado la vida, por demostrarme que nunca es tarde para ser feliz. Gracias papá, por ser mi padre, sé que me quieres y eso es suficiente para mí.

A mi tío Pepe.

Gracias tío, por ser más que eso, por ser mi amigo, con el que siempre he contado y el que siempre me ha apoyado.

A mi abuelita.

Gracias Fannita por ser siempre tan amorosa, es algo que he valorado desde pequeña.

A mi hermanita y su linda familia.

Gracias Clau, por estar a mi lado en todo momento, por ser mi gran amiga, te admiro por tu entereza, por tu valor y tenacidad, sé que siempre puedo contar contigo, me siento afortunada de ser tu hermana. A ti Juan, por ser el mejor cuñado que pude haber tenido, por apoyarme y brindarme tu amistad. A ustedes sobrinitos, Sashell, Giovanni y Demian, por existir, y regalarme sus sonrisas, hecho que nutre mi vida.

Sobre todo, a mi hermano Jorge.

Te agradezco hermanito, por apoyarme tanto; en ocasiones luchando contra la adversidad, aún cuando no te correspondía, siempre estuviste a mi lado, demostrándome tu gran cariño y brindándome consejos. Tú has sido un gran ejemplo para mí, te admiro por tu integridad, por tu fuerza, por tu sensibilidad y tu forma de ver la vida, nunca cambies. Te debo gran parte de lo que soy, y no encuentro más que una palabra para expresarlo: ¡Gracias!

Gracias Familia, ¡los quiero mucho!

A mis amigos.

A mis grandes amigas, Dalia, Nancy y Verónica, por estar conmigo y brindarme su amistad sincera.

Gracias Dalius, ya que contigo compartí gran parte de la carrera, pasamos juntas grandes experiencias, buenas y malas, que le han dado fuerza a nuestra amistad, ojalá que nunca pierdas esa ingenuidad y espontaneidad que te caracterizan tanto.

A Paco.

Gracias Paco, por estar conmigo en una de las etapas más difíciles de mi vida, por impulsarme a lograr esto, mi principal objetivo, cuando era presa de la más grande desesperación. Gracias por iniciarme en el difícil, pero al final satisfactorio, camino al encuentro conmigo misma.

...al fin de todo, siempre he de recordar, que me diste a su tiempo tu corazón y seguiste tu vuelo, tu vuelo al sol...(FD).

Es verdad que el cambio conlleva el riesgo del fracaso, esa es la principal razón del temor a la libertad. Pero también es verdad que en la vida no hay errores, sólo lecciones que aprender.

Anónimo

INDICE	
I. INTRODUCCION	4
II. OBJETIVOS.	5
III. ANTECEDENTES	6
III.1 Penicilina G	6
Definición e historia.	6
Importancia.	7
Química.	7
Mecanismo de acción.	9
Monografía	9
III.2 Estabilidad de productos farmacéuticos.	11
Definición.	11
Utilización de la Cinética Química en pruebas de estabilidad y determinación de la fecha de caducidad.	11
<i>a) Consideraciones teóricas:</i>	12
Rapidez de reacción	12
Orden de reacción	12
Influencia de la temperatura en la degradación	16
<i>b) Determinación del periodo útil y fecha de caducidad</i>	17
III.3 Análisis Térmico.	21
Definición.	22
Componentes del equipo de Análisis Térmico	23
Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)	23
Instrumentación DSC	23
Terminología	26
Programa de Análisis de datos cinéticos de Estabilidad Térmica por DSC (Versión 4).	28
<i>a) Introducción</i>	28
<i>b) Funcionamiento del programa</i>	30
IV. MATERIALES Y METODOS.	33
Material farmacológico.	33
Equipo.	33
Metodología.	33
V. RESULTADOS	37
VI. DISCUSION	47
VII. CONCLUSIONES	50
VIII. BIBLIOGRAFIA.	51
APENDICE A	54
APENDICE B	62

I. INTRODUCCIÓN

El objetivo de los estudios de estabilidad, según la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993 de Estabilidad de Medicamentos, es proveer evidencia documentada de cómo se comportan las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del medicamento, al transcurrir el tiempo bajo la influencia de factores ambientales, tales como: temperatura, humedad y luz; así como establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas y el periodo de caducidad.

Para autorizar un periodo de caducidad tentativo, la Secretaría de Salud lo hace en base a resultados de estudios de estabilidad acelerada, los cuales se realizan para medicamentos con fármacos nuevos en un tiempo de 180 días y para medicamentos con fármacos conocidos en un tiempo de 90 días. Después, se realizan estudios a largo plazo, por un periodo mínimo igual al periodo de caducidad tentativo, para confirmarlo.

Por lo tanto, el tiempo de estimación de fechas de caducidad es mínimo de 3 meses. En este trabajo, se propone la utilización de un nuevo método para este mismo fin, la Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), con el cual, el tiempo de la determinación podría reducirse hasta 5 ó 6 horas, siendo la técnica muy sencilla y el equipo de fácil manipulación.

Además, en forma simultánea, se pueden medir una gran variedad de parámetros, que proporcionan información valiosa sobre las características y propiedades físicas del material, también es posible conocer la estabilidad térmica y oxidativa, lo cual es de utilidad en el establecimiento de las condiciones de almacenamiento, transportación, etc.

La técnica es relativamente nueva en este ámbito, por lo que es necesario afinar aún más las condiciones experimentales de trabajo y llevar a cabo la validación del método, sin embargo, los resultados preliminares que se obtuvieron, muestran que es posible aplicar el método para tal propósito.

II. OBJETIVOS

- Estudiar la factibilidad de usar la Calorimetría Diferencial de Barrido (*DSC*), como una alternativa del método tradicional de determinación de fechas de caducidad, en algunos productos farmacéuticos.
- Determinar la cinética de estabilidad térmica de la penicilina G cristalina por medio de Calorimetría Diferencial de Barrido (*DSC*).
- Determinar los parámetros cinéticos que nos permitan calcular el tiempo de expiración de este producto farmacéutico.

III. ANTECEDENTES

III.1 Penicilina G.

Definición

Es una sustancia antimicrobiana cuyo nombre químico es ácido 6-fenilacetamidopenicilánico, producida por ciertas cepas de *Penicillium notatum* o por microorganismos semejantes (25)

Historia

El descubrimiento de la penicilina G marca el inicio de la era de los antibióticos. Fue descubierta en 1929 por Alexander Fleming, quien además investigó muchas de sus propiedades, como el espectro de acción y la resistencia que podía provocar. Trató a varios pacientes con este agente, pero dado que no pudo purificar la penicilina, sólo le resultó posible usarla en forma tópica y los tratamientos no fueron exitosos.

En 1939, en Inglaterra, Howard Flory y Abraham Chain, lograron purificar parcialmente la penicilina, lo que permitió a Flory tratar a una serie de pacientes por vía parenteral. Sin embargo, la cantidad de penicilina G disponible era limitada.

Poco después se descubrió un análogo de la penicilina G, la penicilina V, también producida por un hongo, pero con la propiedad de ser resistente a la degradación por ácidos, lo cual permitía su administración por vía oral. Desde entonces, se han descubierto muchos otros análogos con una variedad de propiedades especiales. (25)

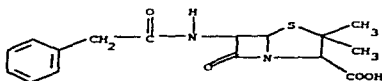
Importancia

La penicilina fue el primer antibiótico con un actividad específica contra microorganismos causantes de enfermedades severas como son estafilococos, estreptococos, neumococos y neisserias, además, presenta pocos efectos adversos

A pesar del descubrimiento de una gran variedad de nuevas clases de antibióticos, la penicilina continúa siendo el fármaco de elección para el tratamiento de un gran número de infecciones

Sin embargo, las reacciones alérgicas que se pueden presentar son muy importantes. Son frecuentes aquellas que pueden clasificarse como *inmediatas*, *aceleradas* y *retardadas*. La reacción *inmediata* en general aparece antes de los 30 minutos siguientes a una dosis de penicilina. Se caracteriza por una intensa urticaria y otras reacciones cutáneas, reacciones inflamatorias locales, angioedema y edema de glotis que algunas veces lleva a la anafilaxia y termina en la muerte. La reacción *acelerada* se produce durante las 24 horas siguientes a la administración del fármaco e incluye casi todas las manifestaciones de la reacción inmediata, pero no la reacción anafiláctica aguda. La reacción *retardada* puede producirse semanas después de una dosis de penicilina y consiste en fiebre leve y una erupción (14)

Química



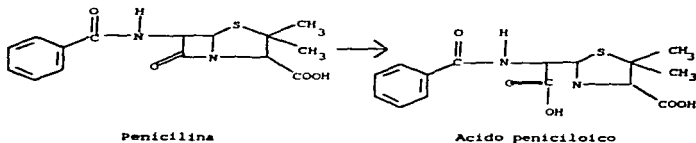
PENICILINA G

Las penicilinas son compuestos que comparten un sistema de doble anillo común y se diferencian únicamente por la cadena lateral que es única para cada penicilina. Los dos anillos corresponden a un anillo β -lactámico y un anillo de tiazolidina. El anillo de tiazolidina desempeña un papel en el potencial para las reacciones alérgicas al fármaco. Las cefalosporinas también poseen un anillo β -lactámico, pero tienen un anillo de dihidrotiazina en lugar de un anillo de tiazolidina, por esta razón, muchas personas que son alérgicas a las penicilinas, no lo son a las cefalosporinas.

El anillo β -lactámico es el más importante, ya que interviene en: 1) la actividad antibacteriana, 2) la inestabilidad frente a los ácidos, 3) la resistencia bacteriana y 4) las reacciones alérgicas.

Las penicilinas poseen un grupo carboxilo unido al anillo de tiazolidina, pero debido a que nunca se administran como ácido libre, se presentan como la sal de sodio o la sal de potasio correspondiente.

El anillo β -lactámico es un anillo con cuatro miembros y por lo tanto, es inherentemente inestable. Tiende a hidrolizarse, pero puede reaccionar con otros ligandos y esta propiedad proporciona la actividad antibacteriana a las penicilinas. Cuando la penicilina es hidrolizada, la unión entre el nitrógeno y el carbonilo en el anillo β -lactámico se abre y el carbonilo se convierte en un carboxilo. El producto resultante se denomina *ácido peniciloico*.



La cadena lateral de las penicilinas puede ser removida por hidrólisis con catálisis enzimática o sin ella y el producto es el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA). Este ácido se usa como material de base para producir la mayoría de los análogos de la penicilina. Las penicilinas G y V, son las únicas producidas sólo por fermentación y se denominan *penicilinas naturales*, las otras, como la ampicilina, que son producidas por el agregado químico de una cadena lateral al 6-APA, se denominan *penicilinas semisintéticas*.

Cuando la penicilina G se usó clínicamente por primera vez, era tan impura que el peso no era un buen determinante de la dosis, por lo que cada lote de penicilina G se calibraba de acuerdo con una cepa estándar de *Staphylococcus aureus* y la penicilina se administraba por medio de la especificación de unidades. Ahora se sabe que 1 unidad de penicilina G contiene 0.6 µg de penicilina G sódica pura (1 mg = 1667 unidades) (14)

Mecanismo de acción

El sitio de acción de las penicilinas está en el último paso de la síntesis de la pared celular bacteriana. En este paso, las cadenas laterales peptídicas de dos moléculas adyacentes del polímero que forma la pared llamado peptidoglucano, se unen de forma covalente, es decir, se forma una nueva unión peptídica. Este paso es facilitado por una *transpeptidasa*, una enzima que se ubica en la superficie externa de la membrana citoplasmática. Las penicilinas inhiben a la enzima en dos estadios. En primer lugar, una molécula de penicilina se une a la transpeptidasa y actúa como un inhibidor competitivo de la enzima. En segundo término, el anillo β-lactámico de la penicilina acila la transpeptidasa y forma una unión covalente, convirtiéndose en un inhibidor irreversible (25)

Monografía (8)

SODIO, PENICILINA G

$C_{16}H_{17}N_2NaO_6S$ (MM 356.40)

Es la sal cristalina sódica, estable al calor, del ácido 6-fenilacetamidopenicilánico Penicilina G sódica.

Contiene no menos de 1500 y no más de 1750 unidades por miligramo

SUSTANCIA DE REFERENCIA Penicilina G sódica. No secar

DESCRIPCIÓN Polvo blanco cristalino o incoloro, inodoro. Poco higroscópico

SOLUBILIDAD Muy soluble en agua, en SR salina y en soluciones glucosadas, poco soluble en alcohol. Sus soluciones son dextrorrotatorias y su potencia no se afecta durante algunos días si se conservan a temperatura inferior a 15°C pero son inactivadas rápidamente por ácidos, hidróxidos, glicerol y sustancias oxidantes

ENSAYO DE IDENTIDAD

El espectro de absorción al infrarrojo, de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio, exhibe máxima a las mismas longitudes de onda que la Sref tratada en forma similar.

El pH es no menor de 5.0 y no mayor de 7.5. Determinar sobre una solución acuosa que contenga 60 mg de la muestra por mL.

PERDIDA POR SECADO. No más de de 1.5 por ciento. Usar un recipiente que contiene un tapón provisto de un capilar de 0.20 - 0.25 mm de diámetro interior, pasar a una estufa de vacío sin remover el tapón. Secar durante 3 horas a 60°C con vacío.

CRISTALINIDAD. Es cristalina

PIROGENOS. Es no pirógena, usar una solución que contiene 2000 unidades de penicilina G por mL, aplicar 1mL/kg de peso

ESTERILIDAD. Es estéril.

SEGURIDAD Pasa la prueba.

CONTENIDO DE PENICILINA. Contiene no menos 80.8 y no más de 94.3 por ciento.

VALORACION. a) *Método microbiológico de difusión en placa.* Diluir una parte alícuota de una solución madre con solución reguladora de fosfatos pH 6.0 hasta obtener una concentración de referencia de 1.0 unidad de penicilina G por mL. b) *Método Yodométrico*

CONSERVACION En recipientes herméticamente cerrados

III.2 Estabilidad de Productos Farmacéuticos.

Definición

La estabilidad se define como la propiedad de un medicamento, contenido en su envase primario, para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre límites especificados (21). Estas características pueden variar con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales tales como la temperatura, la humedad y la luz.

El objetivo de los estudios de estabilidad, es proveer evidencia documentada de cómo varían estas características y establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas y el periodo de caducidad.

El 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 o particulares.

La fecha de caducidad, es la fecha que se indica en el material de envase primario y/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 (21).

Utilización de la Cinética Química en pruebas de estabilidad y determinación de la fecha de caducidad.

Como se ha mencionado anteriormente, una aplicación directa de los estudios de estabilidad es la determinación del periodo de caducidad, y por tanto de la fecha de caducidad.

Generalmente, los procesos de degradación son reacciones químicas que consumen energía y que pueden acelerarse por aumento de la temperatura. La mayoría de los métodos de envejecimiento acelerado toman en cuenta este hecho y se fundamentan en mediciones de la rapidez de degradación a temperaturas superiores de la normal, para luego sacar inferencias de lo que sucedería a temperatura ambiente. Están basados en principios fisicoquímicos, y por ello se hace imprescindible un conocimiento básico de cinética química a fin de poder interpretar los resultados.

a) CONSIDERACIONES TEÓRICAS

Rapidez de reacción

Es el número de moles de una sustancia por unidad de volumen que reaccionan en una unidad de tiempo. La sustancia en cuestión puede ser un reactivo o un producto de la reacción. Por ejemplo:



La rapidez de reacción puede referirse a transformación, como en el caso de A y B, o de formación, como en el caso de C, lo que matemáticamente se expresa como:

$$-\left(\frac{dA}{dt}\right) = -\left(\frac{dB}{dt}\right) = \frac{dC}{dt} \quad (1)$$

La concentración de determinada sustancia suele relacionarse proporcionalmente con alguna propiedad de fácil medición, como la presión, absorción de radiación, rotación óptica, etc., y entonces la rapidez de la reacción es susceptible de medirse por el aumento o disminución de tal propiedad.

Orden de reacción

Se puede definir como la manera en la cual la rapidez de la reacción varía con la concentración de los reactivos. En su gran mayoría, la degradación de los productos farmacéuticos puede ser tratada como reacciones de orden cero, primer orden o pseudo primer orden, las cuales serán descritas brevemente a continuación (17)

Reacción de orden cero

Cuando la rapidez de una reacción elemental del tipo $A \rightarrow X$ es independiente de la concentración de los reactivos, la reacción es de orden cero. La ecuación matemática que expresa esta independencia es:

$$r = -\left(\frac{dA}{dt}\right)k \quad (2)$$

La integración de la ecuación 2 tomando como límites la concentración inicial (C_0) y la concentración al tiempo t (C_t), da por resultado:

$$C_t = C_0 - kt \quad (3)$$

o bien,

$$k = \frac{(C_0 - C_t)}{t} \quad (4)$$

La representación de la concentración en función del tiempo, en una reacción de orden cero, es una recta cuya pendiente es la constante de la rapidez de la reacción (k), y la ordenada al origen es la concentración inicial.

Reacción de primer orden

En una reacción elemental de primer orden, la rapidez de reacción es proporcional a la concentración del reactivo. En el ejemplo $A \rightarrow X$, la expresión de rapidez de una reacción de primer orden sería:

$$-d\left(\frac{C_t}{C_0}\right) = kC_t \quad (5)$$

Integrando la ecuación 5 en la forma:

$$-\frac{d(C_t)}{C_t} = k dt \quad (5a)$$

se obtiene.

$$\ln C_t = \ln C_0 - kt \quad (6)$$

La representación del logaritmo natural de la concentración al tiempo t en función del tiempo es una recta de pendiente igual a $-k$. Generalmente se representa el logaritmo decimal, de modo que en el caso de representarse el logaritmo decimal de las concentraciones en función del tiempo la pendiente será $-k / 2.303$.

Al mismo tiempo, el orden de la reacción puede controlarse calculando numéricamente k

$$k = \frac{1}{t} \left[\ln \left(\frac{C_0}{C_t} \right) \right] \quad (7)$$

Si se reemplaza a C y t por valores sucesivos obtenidos experimentalmente y el valor de k se mantiene sensiblemente constante, se concluye que la reacción es de primer orden (27).

La constante k , es llamada *constante de rapidez de reacción*, o más frecuentemente, de *rapidez de reacción específica*. Para una reacción de primer orden, representa un número que expresa la fracción de material reaccionante en una unidad de tiempo y puede ser expresada en el recíproco de segundos, minutos u horas. Por ejemplo, cuando k tiene un valor de 0.001 seg^{-1} , el material se descompone a una rapidez de 0.1% por segundo.

El tiempo necesario para que una fracción del material se degrade puede ser fácilmente calculado. El *tiempo de vida media*, $t_{1/2}$, de un medicamento, es el tiempo requerido para que el 50% de éste sea degradado, y puede ser calculado como sigue:

$$t_{1/2} = \frac{2.303}{k} \log \frac{C_0}{C} = \frac{2.303}{k} \log \frac{100}{50} = \frac{2.303}{k} = \log 2 \quad (8)$$

Por consiguiente,

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k} \quad (9)$$

En el campo farmacéutico, el tiempo requerido para que el 10% de un medicamento sea degradado, es un importante valor a conocer, puesto que representa un límite razonable de degradación de los ingredientes activos. El valor de $t_{10\%}$ puede ser calculado como sigue.

$$t_{10\%} = \frac{2.303}{k} \log \frac{100}{90} = \frac{0.104}{k} \quad (10)$$

En términos de $t_{1/2}$:

$$t_{10\%} = 0.152 t_{1/2} \quad (11)$$

Es importante notar, que los valores de $t_{1/2}$ o $t_{10\%}$, son independientes de la concentración.

En otras palabras, se tomaría el mismo tiempo reducir la concentración de un medicamento de 0.1 moles a 0.05 moles como de 0.001 moles a 0.0005 moles (17).

Reacción de pseudo primer orden

Si una rapidez de reacción es dependiente de la primera potencia de la concentración de dos reactivos, o de la segunda potencia de uno de ellos ($v = kAB$ o $v = kA^2$), podría ser una reacción de segundo orden (17).

Una reacción puede ser de pseudo primer orden si, siendo de segundo orden, la concentración de uno de los reactivos es muy elevada (27), o si su concentración se mantiene constante comparada con el otro,

comportándose entonces como una reacción de primer orden (17). Casi todas las reacciones de hidrólisis y de oxidación son de este tipo.

En la práctica, siempre se trata en lo posible de trabajar en condiciones de pseudo primer orden, ya que los errores son menores y el tratamiento de una reacción de primer orden es más sencillo que el de una de segundo orden.

Influencia de la temperatura en la degradación

Para que las constantes de rapidez de degradación sean de utilidad en la formulación de productos farmacéuticos, es necesario evaluar la influencia de la temperatura en la reacción. Esto permite la predicción de la estabilidad del producto a una temperatura ordinaria de anaquel a partir de datos obtenidos bajo condiciones exageradas de prueba (17).

Un método empírico que evalúa la relación entre temperatura y rapidez de reacción, establece que por cada 10°C de aumento de la temperatura se duplica el valor de la rapidez de reacción (27).

Aunque esta regla puede servir para ciertas preparaciones, no es generalmente aplicable, por lo tanto sería peligroso considerar sólo este factor como indicador de la influencia de la temperatura en la aceleración de las reacciones. Algunas reacciones de degradación no son perceptiblemente influenciadas por 10°C de aumento en la temperatura, mientras que otras sufren rápidos cambios degradativos. El procedimiento recomendado, es establecer un calendario planeado de pruebas aceleradas para cada formulación, para determinar la influencia de la temperatura en los cambios químicos que se están llevando a cabo en el producto que se está evaluando (17).

El método más satisfactorio para expresar la influencia de la temperatura en la rapidez de reacción es la relación cuantitativa propuesta por Arrhenius:

$$k = A e^{-E_a/RT} \quad (12)$$

Donde k = constante de rapidez de reacción

A = Factor de frecuencia o de Arrhenius (es una constante)

R = Constante de los gases (1 987 cal/ °mol)

T = Temperatura absoluta

E_a = Energía de activación

El método también es denominado método de Garret (11), por el hecho de que este autor fue quien desarrolló su aplicación al cálculo de estabilidad de productos farmacéuticos (5,27)

La constante de integración en la ecuación de Arrhenius ha sido llamada factor de frecuencia. Este valor es una medida de la frecuencia de colisiones que pueden ser esperadas entre las moléculas reaccionantes para una reacción dada. Logarítmicamente, esta ecuación puede ser expresada como sigue:

$$\ln k = -\frac{E_a}{RT} + \ln A \quad (13)$$

De la ecuación se deduce que si se representa $\ln k$ en función de $1/T$ se obtiene una recta de pendiente igual a:

$$-\frac{E_a}{R}$$

A partir de la cual el valor de la energía de activación puede ser calculado. La energía de activación (E_a), representa la energía que las moléculas reaccionantes deben adquirir para que la reacción ocurra.

Si se grafican valores de k obtenidos a diversas temperaturas elevadas vs $1/T$, se obtiene una línea recta, a partir de la cual la predicción de la estabilidad a la temperatura de anaquel es posible por extrapolación del valor de k a bajas temperaturas. Una vez que el valor de k es obtenido, puede ser utilizado para calcular el t_{90} , con ayuda de la ecuación 10 (17).

b) DETERMINACION DEL PERIODO UTIL Y FECHA DE CADUCIDAD

El método de pruebas aceleradas en productos farmacéuticos basado en principios de cinética química fue demostrado por Garret y Carper (12)

De acuerdo con esta técnica, los valores de k para la descomposición de un fármaco en solución a varias temperaturas elevadas, son obtenidos al graficar alguna función de la concentración vs el tiempo, como se ve en la figura 1 (20)

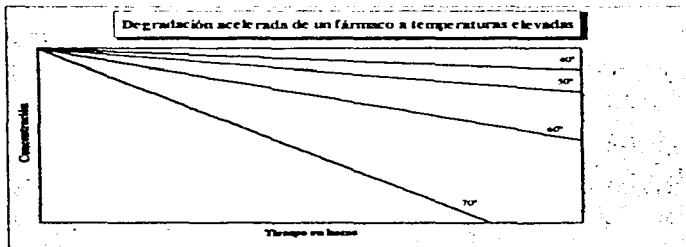


fig.1

Los logaritmos de las rapidez específicas de descomposición son entonces graficados contra los recíprocos de las temperaturas absolutas como se muestra en la figura 2 (20), y la línea resultante es extrapolada a la temperatura ambiente. La k_{21} es utilizada para obtener una medida de la estabilidad de un fármaco bajo condiciones ordinarias de anaquel.

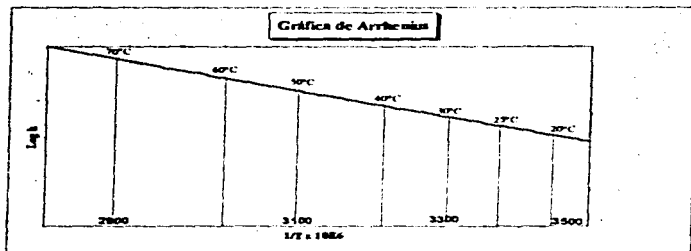


fig. 2

Free and Blyte y más recientemente Amirjalied (20,10, y 4) y sus colaboradores, han sugerido un método similar para obtener el tiempo requerido para que un fármaco se descomponga a alguna fracción de su potencia original a temperatura ambiente

Como se observa en la figura 3, se grafica el logaritmo del % de fármaco remanente contra el tiempo en días, y el tiempo para el cual la potencia cae al 90% de su valor original ($t_{90\%}$), es leído a partir de la gráfica.

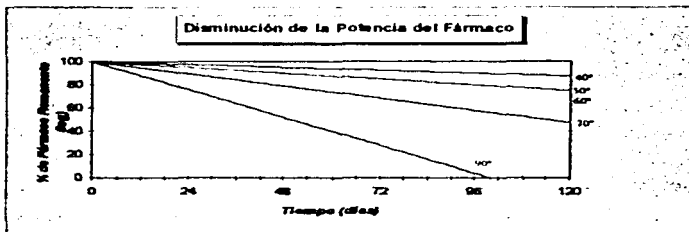


fig. 3

En la figura 4, el logaritmo del tiempo para el 90% de potencia es entonces graficado contra $1/T$, y el tiempo a 25°C da el periodo de vida útil del producto en días. El periodo útil y la fecha de caducidad son estimados por este camino

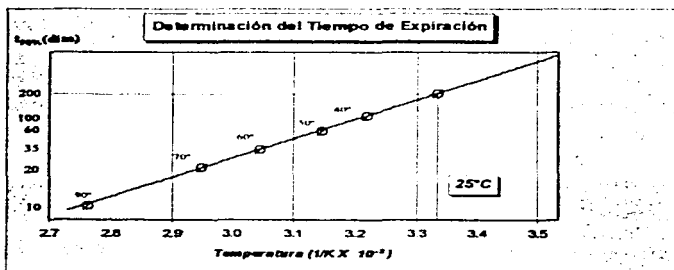


fig. 4

III.3 Análisis Térmico.

Definición.

La Confederación Internacional de Análisis Térmico (ICTA) (International Confederation for Thermal Analysis), define al termoanálisis (TA) como *"el grupo de técnicas que determinan los cambios en las propiedades físicas de una sustancia en función de la temperatura, bajo un programa controlado de temperatura"* (19)

Estas técnicas se clasifican de acuerdo a la propiedad física que se desee determinar, (por ejemplo: coeficientes de expansión térmica, dureza, calor específico, etc.); podemos mencionar: Termogravimetría donde se mide el cambio de masa (TG), Análisis Térmico Diferencial donde se mide el cambio de temperatura (DTA), Termomecánico donde se mide el cambio de dimensiones (TMA), Dieléctrico donde se miden los cambios de propiedades eléctricas (DEA), etc.

Es muy amplia la gama de aplicaciones que se pueden dar a estas técnicas, por ejemplo, se emplean en investigación básica o aplicada, ya que es posible medir una gran variedad de parámetros, los cuales proporcionan información valiosa sobre características, propiedades físicas del material, obtención de las condiciones óptimas en procesos industriales, en el control de calidad del producto (materia prima, intermedio, terminado), también es factible conocer la estabilidad térmica y oxidativa de los materiales, para su almacenamiento, transportación, etc.

Componentes del equipo de Análisis Térmico

El equipo contiene aún los cuatro componentes funcionales básicos que el aparato diseñado en 1899 por Roberts-Austen (26) (figura 5)

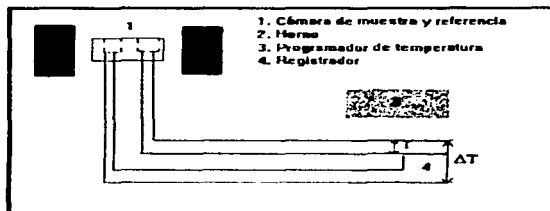


Fig. 5

La cámara es el principal componente de un analizador térmico, consta de:

- Los contenedores de la muestra y el material de referencia.
- Termopares que miden la temperatura (T) y la diferencia de temperatura (ΔT).
- Un bloque de cerámica o metálico utilizado en algunos experimentos para asegurar que la distribución del calor alrededor de las muestras sea uniforme.

Horno

El horno es la fuente de calor uniforme, capaz de calentar o enfriar a una velocidad determinada mediante el programador de temperatura.

Programador de temperatura

El programador de temperatura provee energía del horno y controla la velocidad del cambio de temperatura.

Registrador

El registrador recopila y almacena una señal proveniente de la medición de los termopares del diferencial de temperatura (ΔT) y de la temperatura (T)

Analizador térmico

Es un micro-procesador que puede controlar y rastrear el progreso de un experimento, recolectar datos y graficar e imprimir los resultados. El sistema básico consiste de una computadora, al menos con un módulo de análisis, y un graficador o impresora de punto

Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

Dentro del conjunto de técnicas que conforman el análisis térmico se encuentra la Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), que se define, según la Confederación Internacional de Análisis Térmico (ICTA), como la "técnica que mide la diferencia de energía que se le introduce a una muestra con respecto a una referencia (térmicamente inerte en el intervalo de interés) en función de la temperatura a una velocidad de calentamiento constante".

Instrumentación del equipo DSC

Principios de operación de la celda.

A continuación se muestra un diagrama de la celda DSC DuPont 910 estándar, utilizada en este trabajo:

CORTE DE CELDA DSC DuPont 910

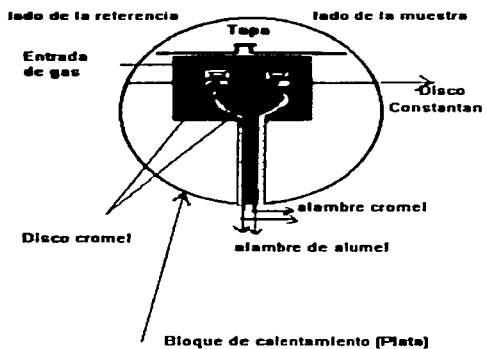


Fig. 6

La celda está basada en un diseño de flujo de calor, la cual consta de un disco de constantan como medio primario de transferencia de calor donde se colocan la muestra y la referencia. La muestra está

contenida en una cápsula metálica al igual que la referencia (se utiliza una cápsula vacía) y se colocan respectivamente en los cuadrantes del disco de constantan. Como el calor es transferido a través del disco, el flujo de calor es homogéneo para la muestra y la referencia, este flujo es medido por un área formada por los termopares que miden directamente la temperatura de la muestra. Los termopares están unidos al disco de constantan y a sellos de cromel-alumel, los cuales cubren el lado interior de los cuadrantes.

La temperatura del medio ambiente de la muestra es controlada por un alimentador trasero y un programador de control de temperatura con su propio sistema de termopar, localizado en el bloque de calentamiento de plata. Esto permite que la temperatura de la muestra se mantenga constante, o se eleve o disminuya usando una variedad de velocidades previamente programadas. El gas que se introduce es admitido a la cámara de la muestra a través de un orificio en medio del bloque de calentamiento entre los dos cuadrantes. El gas es precalentado por circulación a través del bloque antes de entrar a la cámara de la muestra (29).

El diferencial de temperatura producido entre las temperaturas del panel de la muestra y de la referencia, es medido y se controla por la obtención de una constante de calibración (K) (2). Para determinar la constante de calibración del calorímetro, se usan metales de alta pureza (como indio, estaño, zinc, etc.) con entalpías de fusión conocidas. A éstos se les programa una velocidad de calentamiento y se obtiene la entalpía integrando el área bajo la curva obtenida en la fusión de los mismos, y que corresponde al producto del flujo de calor debido a la diferencia de temperatura entre los termopares de muestra y de referencia.

Para obtener el valor de K, se efectúan los siguientes cálculos: (9)

$$K = \frac{\Delta H_{fusión} M_C}{A_C} \quad (\text{en mcal/unidad de área})$$

donde,

ΔH = entalpia de fusión del calibrante (Indio) en mcal/mg

M_c = masa del calibrante en mg

A_c = área del pico de la curva del calibrante

Además de proporcionar información de entalpías, también se obtienen puntos de fusión o de alguna otra transición, realizándose curvas de corrección para indicar temperaturas reales en base a la pendiente de la endoterma o exoterma presentada.

Terminología

El análisis térmico registra mucha de la información que proporciona acerca de la muestra en forma de curvas térmicas, por lo tanto se definirán algunos términos para interpretar dichas curvas

Línea base y pico

Una línea base representa porciones de la curva térmica donde el flujo diferencial de calor es aproximadamente cero (ejemplos, segmentos AB Y DE en la figura 7)

El pico es la parte de la curva que se eleva o desciende a partir de la línea base y después regresa a ella (segmentos BCD y EFG).

Pico exotérmico

El pico BCD en la figura 7, ilustra un pico exotérmico, que se presenta cuando la temperatura de la muestra es superior a la del material de referencia, debido a cambios físicos o químicos. El pico es exotérmico porque la muestra está liberando calor

Pico endotérmico

El pico EFG en la figura 7 ilustra un pico endotérmico, que se presenta cuando la temperatura de la muestra es inferior a la del material de referencia debido a cambios físicos o químicos. El pico es endotérmico porque la muestra absorbe calor.

Transición vítrea

La transición vítrea es el punto en el cual un sólido amorfo se transforma en un material parecido al caucho. La transición vítrea está acompañada por el cambio en la capacidad calorífica de la muestra. Esta transición se observa como un cambio en la línea base (punto A en la figura 7).

Cambio de entalpia total

El cambio de entalpia total atribuible al pico se calcula en base al área bajo el pico DSC (formado por los segmentos BC, CD y DB en la figura 7).

Punto de fusión

La transición endotérmica resultante del pico EFG de la figura 7 representa la fusión de la muestra. La temperatura inicial (punto en el cual comienza la fusión), es usualmente considerado el punto de fusión de la muestra (punto E en la figura 7) (30).

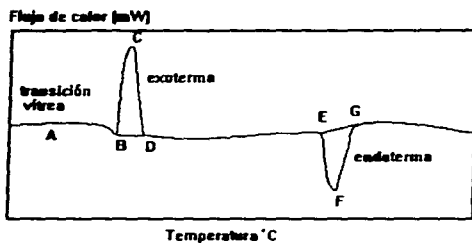


Fig.7

Programa de Análisis de datos cinéticos de Estabilidad Térmica por DSC (Versión 4).

a) INTRODUCCION

El programa de Análisis de datos cinéticos de Estabilidad Térmica por DSC (6), es empleado para analizar datos obtenidos a partir del calentamiento de una muestra con diferentes velocidades de calentamiento, por medio del módulo DSC. El programa opera de acuerdo con el método ASTM E698 "Standard Test Method for Arrhenius Kinetic Constants for Thermally Unstable Materials" (1).

Es necesario someter las muestras a calentamiento con diferentes velocidades, utilizando un intervalo que sea lo más amplio posible, para obtener los mejores resultados a partir del programa. Se puede mejorar la precisión repitiendo las corridas a la misma velocidad de calentamiento.

Para el análisis cinético, el programa permite seleccionar el número de curvas que se deseen graficar, las regiones de la (s) curva (s) a graficar, la transición a analizar, los límites de la transición, y si la señal de flujo de calor es graficada contra el tiempo o la temperatura. Cada vez que se opte por una nueva gráfica o análisis, el programa realiza los cálculos necesarios y muestra la gráfica

El menú del programa consta de 8 opciones disponibles:

1. Crear y leer un archivo de calibración
2. Leer y analizar los datos obtenidos a partir de la muestra.
3. Generar gráficas y tablas resultantes del análisis cinético
4. Generar un resumen de los datos
5. Excluir datos del grupo analizado.
6. Escribir un archivo de resultados cinéticos intermedios.
7. Leer un archivo de resultados cinéticos intermedios.
8. Cambiar información de la muestra

B) FUNCIONAMIENTO DEL PROGRAMA

Opción 1

Antes de analizar los datos de la muestra con este programa, es necesario calibrar el módulo DSC (usando el programa de calibración) y crear una tabla de calibración (proporcionada también junto con el programa). Una vez que la computadora lee dicha tabla, se puede realizar entonces el análisis cinético a partir de los datos de la muestra.

La calibración se debe llevar a cabo para cada velocidad de calentamiento que sea utilizada. Se anota la temperatura donde se inicia el descenso de la pendiente de la curva, la temperatura a la cual se obtiene la pendiente y la constante de la celda para cada velocidad de calentamiento. Los resultados de esta calibración se almacenan en un archivo especial, utilizando el programa de la tabla de calibración suministrado con el programa de estabilidad térmica.

Opción 2

Al escoger esta opción, se pueden llevar a cabo las siguientes operaciones básicas:

- Seleccionar los niveles de conversión a ser utilizados en el análisis.
- Escoger los datos que se desean analizar.
- Verificar y cambiar la información de la muestra.
- Definir límites para los datos a analizar.
- Calibrar el instrumento.
- Generar una gráfica de flujo de calor vs temperatura.

-
- Amplificar la gráfica y manipular los datos como se desee
 - Analizar la curva de flujo de calor usando la línea base computerizada o la línea base ajustada dentro del intervalo de reacción
 - Imprimir tablas y gráficas resultantes del análisis

Opción 3

La tercera opción de este programa permite crear tres tipos de tablas y seis tipos de gráficas basadas en el análisis de los resultados

Respecto a las tablas, se puede generar la siguiente información:

- Presentar un resumen de los datos que se han analizado
- Mostrar los parámetros cinéticos a diferentes niveles de conversión.
- Enlistar las constantes de rapidez y los valores de vida media en un intervalo de temperaturas de interés.

Respecto a las gráficas, se pueden generar las siguientes

- Log de rapidez de calentamiento vs $1/T$ a nivel de conversión constante.
- Curva de calentamiento simple para todos los datos
- Constante de rapidez de primer orden vs temperatura
- Vida media vs temperatura
- % Conversión vs tiempo a temperaturas fijas.
- Conversión de tiempo vs temperatura a niveles fijos de conversión.

Opción 4

Esta opción simplemente proporciona un resumen de los datos que se están analizando, incluyendo el nombre del archivo, la velocidad de calentamiento y el intervalo de temperatura.

Opción 5

Se puede utilizar esta opción si se desea eliminar datos del archivo de análisis, si éstos no son correctos o si se ha excedido la capacidad del programa.

Opción 6

Esta opción es utilizada para desplegar en pantalla los resultados cinéticos intermedios, los cuales están almacenados en el directorio. No se pueden realizar cambios por medio de esta función, para poder hacerlo, hay que volver a analizar los datos originales.

Opción 7

Esta opción es utilizada para escribir resultados cinéticos intermedios, los cuales están almacenados en el directorio.

Opción 8

Se puede cambiar la información para la identificación de la muestra que aparece en todas las gráficas y reportes utilizando esta opción.

IV. MATERIALES Y METODOS

Material farmacológico.

Para el estudio se emplearon muestras de Penicilina G sódica cristalina de tres lotes diferentes (identificados en este trabajo como A, B y C), proporcionados por un laboratorio farmacéutico, todos de 1000 000 de Unidades.

Como sustancia de referencia se empleó Penicilina G sódica cristalina, 1660 U/mg , pureza 93.75%, con fecha de fin de fabricación del 01/02/1996, y con fecha de caducidad del 01/02/2001, proporcionada por otro laboratorio farmacéutico.

Equipo.

1. Calorímetro Diferencial de Barrido DSC Sistema 2000 Marca Thermal Instruments.
2. Celda DSC 910 Du Pan.
3. Paneles de aluminio herméticos.
4. Encapsulador hermético Dupont
5. Balanza analítica Sartorius GMBH Gottingen.
6. Balanza analítica Mettler Toledo AG245

Metodología

a) Fundamento.

El método consiste en estudiar la degradación de una sustancia térmicamente inestable, la cual presenta una reacción exotérmica al descomponerse (1). Para poder aplicar el modelo cinético

planteado, la reacción debe ser de primer orden, lo cual queda corroborado para la reacción de descomposición de la penicilina (28).

Por DSC es fácil la determinación ya que no requiere someterse a altas presiones, y se requieren pequeñas cantidades de muestra.

La única presión que se ejerce sobre la muestra es de 3 atm internas, encapsuladas herméticamente en paneles de aluminio.

b) Método Experimental

Las condiciones del instrumento se fijan de acuerdo al intervalo de temperatura de interés para el material que se va a analizar, en este caso se escogió la primera exoterma que aparece en la descomposición del material.

Condiciones de trabajo

Tamaño de muestra:	± 2.0 mg.
Sensibilidad calorimétrica:	5 mv/cm (0.5 mcal s/pulg)
Temperatura inicial:	50°C
Velocidad de calentamiento:	20, 25, y 30 °C/min
Zero shift:	-50 cm (-20pulg)
Atmósfera:	aire
Panels empleados:	herméticos de aluminio.

c) Procedimiento

1. Calibrar la celda DSC con indio: se realiza en las mismas condiciones que se va a correr la muestra (velocidad de calentamiento, atmósfera, tipo de panel, etc.)
2. Pesar la muestra en un panel limpio, previamente tarado y sellar herméticamente, colocar en la celda DSC con una referencia que consiste en un panel vacío exactamente igual al de la muestra.
3. Equilibrar la temperatura de la muestra e iniciar el calentamiento a partir de la temperatura ambiente, a una velocidad de X °C/min. hasta obtener la exoterma requerida.

4. Repetir los pasos 1 y 2 para determinar la curva de calentamiento a 3 diferentes velocidades: 20, 25 y 30° C/min.
5. A cada velocidad de calentamiento le corresponde una temperatura del pico que se calcula usando una tabla de conversión de niv/temperatura para los termopares de chromel-alumel, de acuerdo al manual de operación del programa de cinética de estabilidad (versión 4).
6. Efectuar el análisis y el cálculo de parámetros cinéticos, utilizando el programa de cinética de estabilidad (versión 4) (las temperaturas inicial y final se leen en el punto de intersección que se forma al trazar 2 tangentes al comienzo y final del pico)
7. Calcular la energía de activación (E), factor pre-exponencial (Z), constante de la rapidez (k) y las vidas-medias (t_{1/2}), se calculan como se describe en las siguientes ecuaciones:

$$E = 2.19 R \frac{d \log \beta}{d \left(\frac{1}{T} \right)} \quad (14)$$

donde:

E = energía de activación, J/mol (cal/mol).

R = Cto. de los gases, 8.314 J/mol K (1.987 cal/mol K)

β = vel. de calentamiento, K/ min (grados/min.)

T = temperatura del pico, K (cerca de la mitad del intervalo)

$$Z = \beta \frac{Ee^{-E/RT}}{RT^2} \quad (15)$$

donde

Z = factor pre-exponencial (factor de frecuencia de Arrhenius) min⁻¹.

$$K = Ze^{-E/RT} \quad (16)$$

donde

k = constante de rapidez específica, min^{-1} a la temperatura T

$$t_{1/2} = 0.693 / k \quad (17)$$

donde

$t_{1/2}$ = vida media, min.

8. Determinar la curva de envejecimiento por el procedimiento isotérmico (método de Osawa) (22,23), el cual tiene por objeto corroborar el valor de la vida media obtenido por el modelo cinético. Consiste en mantener la muestra durante 60 min a la temperatura que se obtiene por el programa, que es una temperatura a la que le corresponde una vida media no mayor de 1 hora. Se procede posteriormente a hacer el barrido y observar en la gráfica de flujo de calor vs temperatura, la diferencia de tamaños de áreas con respecto a la curva sin envejecer. Se miden entalpías de descomposición y se observa que se obtiene la mitad del valor de la entalpía en la curva de la muestra envejecida. En el caso específico de las penicilinas, pueden existir problemas de reproducibilidad ya que se desprenden gases en la reacción de descomposición, para evitar esto, se mantiene a esa temperatura y se enfría rápida y bruscamente.

V. RESULTADOS

Para generar los datos utilizados en la determinación de los parámetros cinéticos por DSC, fue necesario hacer el barrido de varias muestras de penicilina por triplicado, utilizando 3 diferentes velocidades de calentamiento 20, 25 y 30 °C/min, en las cuales se produjeron los cambios exotérmicos en el intervalo escogido.

La calibración del equipo (opción 1), se llevo a cabo con un metal de alta pureza y una entalpia conocida (Indio) y se realizo para cada uno de los lotes a analizar. A continuación se presentan las tablas de calibración que se utilizaron en el analisis de la muestra de referencia de penicilina G sódica cristalina (tabla 1) y para el lote A (tabla2), las cuales muestran los datos de velocidad de calentamiento, el punto donde inicia la pendiente y su temperatura, datos necesarios para calcular la constante de la celda.

TABLA DE CALIBRACION DSC (Referencia)

Estándar: INDIO

Temperatura estándar de pendiente: 156.61 °C

Comentario: atm. aire. Panel de aluminio cerrado

Vel. de calentamiento (°C/min)	Inicio de pendiente (mW/°C)	Temperatura de pendiente (°C)	Constante de la celda
20	-8.99	155.19	0.9785
25	-7.93	155.96	1.004
30	-7.23	156.82	1.023

Tabla 1

TABLA DE CALIBRACION DSC (lote A)

Estándar: INDIO

Temperatura estándar de pendiente: 156.61 °C

Comentario: atm. aire. Panel de aluminio cerrado

Vel. de calentamiento (°C/min)	Inicio de pendiente (mW/°C)	Temperatura de pendiente (°C)	Constante de la celda
20	-4.80	152.78	1.107
25	-5.56	153.94	0.9506
30	-4.56	154.79	1.119

Tabla 2

En las tablas 3 y 4 se presenta el resumen de las corridas que se llevaron a cabo para el análisis de la muestra de referencia de penicilina G sódica cristalina y para el lote A respectivamente (opción 3).

RESUMEN DE DATOS (Referencia)

Muestra: Penicilina G sódica cristalina (referencia)

Comentario: atm. aire. Panel de aluminio cerrado

Vel. de calentamiento (°C/min)	Vel. Real de calentamiento (°C/min)	Peso de la muestra (mg)	Inicio de la reacción (°C)	Final de la reacción (°C)	Calor de reacción (J/g)
20	21.03	1.24	230.4	260.4	65.2
25	26.19	1.20	230.4	288.9	74.9
30	31.58	1.23	230.4	288.9	94.3

Tabla 3

RESUMEN DE DATOS (lote A)

Muestra: Penicilina G sódica cristalina (lote A)

Comentario: atm. aire. Panel de aluminio cerrado

Vel. de calentamiento (°C/min)	Vel. Real de calentamiento (°C/min)	Peso de la muestra (mg)	Inicio de la reacción (°C)	Final de la reacción (°C)	Calor de reacción (J/g)
20	20.60	1.27	229.7	253.3	33.4
20	20.71	1.28	224.7	260.3	85.0
25	25.83	1.17	224.7	266.9	75.2
30	31.66	1.25	247.2	258.8	8.9

Tabla 4

Usando la pendiente de la línea de la gráfica No 1 (ver apéndice A) de log de la velocidad de calentamiento (log β) contra el recíproco de la temperatura del pico (1/T) (opción 3), se calcula la energía de activación (E) a partir de la ecuación 14

Con este valor se calculó el factor pre-exponencial (Z) de las diferentes corridas hechas, usando la ecuación 15. El promedio del valor de Z se utiliza para calcular la constante de

Con este valor se calculo el factor pre-exponencial (Z) de las diferentes corridas hechas, usando la ecuación 15. El promedio del valor de Z se utiliza para calcular la constante de rapidez específica (k) y las vidas medias ($t_{1/2}$) para una serie de temperaturas de interés, utilizando las ecuaciones 16 y 17 respectivamente. En las tablas 5 y 6 se presentan los valores de E_a , Z, calor de reacción y la temperatura a la cual el $t_{1/2}$ es de 60 min., así como los valores de $t_{1/2}$ y k de la referencia (tabla 5) y del lote A (tabla 6) para un intervalo determinado de temperaturas.

CONSTANTE DE VELOCIDAD Y VIDA MEDIA VS. TEMPERATURA
(Referencia)

Energía de activación: 108.1 kJ/mol
Log (factor preexponencial): 10.935 1/min
Temperatura donde $t_{1/2}$ = 60 min.: 165.6 °C
Calor de reacción: 78.1 J/g

Muestra: Penicilina G sódica cristalina (Referencia).
Comentario: atm. aire. Panel de aluminio cerrado.

Temp. (°C)	Temp. (°K)	Temp. (°K)	Coef. rapidez (1/min)	$t_{1/2}$ (min.)
10	283.15	3.531696	9.72E-10	7.13E+08
14	287.15	3.482500	1.84E-09	3.76E+08
18	291.15	3.434655	3.44E-09	2.02E+08
22	295.15	3.388107	6.29E-09	1.10E+08
26	299.15	3.342804	1.13E-08	6.11E+07
30	303.15	3.298697	2.01E-08	3.44E+07
34	307.15	3.255738	3.52E-08	1.97E+07
38	311.15	3.213883	6.07E-08	1.14E+07
42	315.15	3.173092	1.03E-07	6.72E+06
46	319.15	3.133322	1.73E-07	4.01E+06
50	323.15	3.094538	2.86E-07	2.42E+06
54	327.15	3.056701	4.68E-07	1.48E+06
58	331.15	3.019779	7.57E-07	9.16E+05
62	335.15	2.983738	1.21E-06	5.73E+05
66	339.15	2.948547	1.91E-06	3.63E+05
70	343.15	2.914177	2.89E-06	2.32E+05
74	347.15	2.880599	4.63E-06	1.50E+05
78	351.15	2.847785	7.09E-06	9.78E+04
82	355.15	2.815711	1.08E-05	6.44E+04
86	359.15	2.784351	1.62E-05	4.29E+04
90	363.15	2.753683	2.41E-05	2.86E+04

94	367.15	2.723682	3.56E-05	1.05E+04
98	371.15	2.694328	5.21E-05	1.33E+04
102	375.15	2.665600	7.58E-05	9.15E+03
106	379.15	2.637478	1.09E-04	6.35E+03
110	383.15	2.609043	1.56E-04	4.44E+03
114	387.15	2.582978	2.22E-04	3.12E+03
118	391.15	2.556563	3.13E-04	2.22E+03
122	395.15	2.530684	4.38E-04	1.58E+03
126	399.15	2.505323	6.09E-04	1.14E+03
130	403.15	2.480460	8.42E-04	8.24E+02
134	407.15	2.456097	0.001155	6.00E+02
138	411.15	2.432202	0.001577	4.40E+02
142	415.15	2.408767	0.002136	3.24E+02
146	419.15	2.385780	0.002883	2.40E+02
150	423.15	2.363228	0.003866	1.79E+02
154	427.15	2.341097	0.005155	1.35E+02

Tabla 5 (continuación)

CONSTANTE DE VELOCIDAD Y VIDA MEDIA VS. TEMPERATURA
(*Lot. A*)

Energía de activación: 110.1 kJ/mol

Log (factor preexponencial) 11.105 1/min

Temperatura donde $t_{1/2} = 60$ min 167.7 °C

Calor de reacción: 50.6 J/g

Muestra: Penicilina G sódica cristalina (Pengesol)

Comentario: atm. aire. Pañol de aluminio cerrado

Temp. (°C)	Temp. (°C)	1000 Temp. (1/K)	Cte. rapidez (1/min)	$t_{1/2}$ (min)
10	283.15	3.53169698	6.258E-10	1.11E+09
12	285.15	3.50692618	8.668E-10	7.98E+08
14	287.15	3.48250044	1.201E-9	5.77E+08
16	289.15	3.45841259	1.652E-9	4.23E+08
18	291.15	3.43465568	2.262E-9	3.06E+08
20	293.15	3.41122292	3.085E-9	2.25E+08
22	295.15	3.38810774	4.189E-9	1.65E+08
24	297.15	3.36530372	5.666E-9	1.22E+08
26	299.15	3.34280461	7.633E-9	9.08E+07
28	301.15	3.32060435	1.024E-8	6.77E+07
30	303.15	3.29869701	1.369E-8	5.06E+07
32	305.15	3.27707685	1.822E-8	3.80E+07
34	307.15	3.25573824	2.417E-8	2.87E+07
36	309.15	3.23467572	3.185E-8	2.17E+07
38	311.15	3.21388398	4.207E-8	1.65E+07
40	313.15	3.19335782	5.521E-8	1.26E+07
42	315.15	3.17309218	7.221E-8	9.60E+06
44	317.15	3.15308214	9.411E-8	7.37E+06

46	319.15	3.13332289	1.223E-7	5.67E+06
48	321.15	3.11380975	1.583E-7	4.38E+06
50	323.15	3.09453814	2.043E-7	3.39E+06
52	325.15	3.07550361	2.629E-7	2.64E+06
54	327.15	3.05670182	3.372E-7	2.06E+06
56	329.15	3.03812851	4.132E-7	1.61E+06
58	331.15	3.01977956	5.498E-7	1.28E+06
60	333.15	3.00165091	6.990E-7	9.92E+05
62	335.15	2.98373892	8.860E-7	7.82E+05
64	337.15	2.96603888	1.120E-6	6.19E+05
66	339.15	2.94854784	1.412E-6	4.91E+05
68	341.15	2.93126191	1.775E-6	3.91E+05
70	343.15	2.91417747	2.226E-6	3.11E+05
72	345.15	2.89729103	2.783E-6	2.49E+05
74	347.15	2.88059918	3.472E-6	2.00E+05
76	349.15	2.86409852	4.319E-6	1.61E+05
78	351.15	2.84778585	5.361E-6	1.29E+05
80	353.15	2.83165794	6.637E-6	1.04E+05
82	355.15	2.81571197	8.197E-6	8.46E+04
84	357.15	2.799944	1.010E-5	6.88E+04
86	359.15	2.78435194	1.242E-5	5.58E+04
88	361.15	2.76893258	1.523E-5	4.55E+04
90	363.15	2.75368305	1.864E-5	3.72E+04
92	365.15	2.73860058	2.276E-5	3.05E+04
94	367.15	2.72368242	2.773E-5	2.50E+04
96	369.15	2.70892591	3.371E-5	2.06E+04
98	371.15	2.69432844	4.090E-5	1.70E+04
100	373.15	2.67988744	4.951E-5	1.40E+04

Tabla 5 (continuación)

La gráfica No.1 también permite verificar la validez del modelo cinético utilizado, lo cual se demuestra a través de la linealidad de la gráfica

Las gráficas 2,3,4 y 5 correspondientes a la sustancia de referencia, fueron obtenidas mediante la tercera opción de este programa, y están basadas en el análisis de los resultados. Estas gráficas se describen a continuación, y se muestran algunas de ellas en el apéndice A

Gráfica No 2 : Representa la curva de calentamiento simple para una muestra determinada. Nos proporciona los valores de la temperatura máxima del pico de la exoterma producida, así como la temperatura de inicio y final de la reacción.

Gráfica No.3 : Se grafica la constante de velocidad de primer orden vs la temperatura.

Gráficas No.4 y 5 : Estas dos últimas gráficas muestran el porcentaje de conversión vs tiempo a temperaturas fijas y la conversión de tiempo vs temperatura a niveles fijos de conversión, respectivamente.

Todas las gráficas muestran también los parámetros cinéticos calculados

El procedimiento fue verificado por el método de Osawa, anteriormente descrito, utilizando como muestra la sustancia de referencia, la cual se mantuvo durante 60 min a la temperatura que se obtuvo por el programa (temperatura de 60 min de vida media) y que fue de 165.6 °C.

A continuación se muestran en la tabla 7, los resultados de la temperatura del pico y de la entalpía de descomposición que se obtiene del área bajo la curva. Las gráficas resultantes de las corridas del material sin envejecer (gráfica No 6) y envejecido (gráfica No 7), son mostradas también en el apéndice A.

DETERMINACION DE LA ENTALPIA DE DESCOMPOSICION
Método de Osawa

Muestra: Penicilina G sódica cristalina (Referencia)
Comentario: atm. aire. Panel de aluminio cerrado

Condición de la muestra	Sin envejecer	Envejecida
Peso de la muestra	1.24 mg	1.2 mg
Temperatura del pico	242.66 °C	233.45 °C
Calor de reacción	60.03 J/g	30.63 J/g

Tabla 7

Comparando el área bajo la curva en ambas gráficas, se observa que efectivamente el área de la curva obtenida a partir de la muestra envejecida es de aproximadamente 50% del área de la obtenida del material sin envejecer, confirmando así los datos de vida media proporcionados por el modelo cinético planteado.

Una vez corroborado el método, procedimos a calcular el tiempo de extracción (a partir de la ecuación 11) para la sustancia de referencia y para el lote A.

En la tablas 8 y 9 se muestran los $t_{1/2}$ y los t_{100} para los lotes aquí presentados.

TIEMPOS DE EXPIRACION DE LA REFERENCIA A DIFERENTES TEMPERATURAS

T (°C)	$t_{1/2}$ (min)	$t_{1/2}$ (años)	t_{100} (años)	t_{100} (meses)
10	7.13E+08	1356.35464	206.165908	2473.99087
14	3.76E+08	715.372907	108.736682	1304.84018
18	2.02E+08	383.942161	58.3592055	700.310502
22	1.10E+08	209.665145	31.869102	382.429224
26	6.11E+07	116.286149	17.6754947	212.105936
30	3.44E+07	65.5251142	9.95981735	119.517808
34	1.97E+07	37.4809741	5.69710807	68.3652968
38	1.14E+07	21.7465753	3.30547945	39.6657534
42	6.72E+06	12.7829985	1.94453577	23.3344292
46	4.01E+06	7.62747336	1.15937595	13.9125114
50	2.42E+06	4.60616438	0.70013699	8.40164384
54	1.48E+06	2.81582953	0.42800609	5.13607306
58	9.16E+05	1.74200913	0.26478539	3.17742466
62	5.73E+05	1.09018265	0.16570776	1.98849315
66	3.63E+05	0.68997823	0.10488149	1.2583379
70	2.32E+05	0.44121005	0.06706393	0.80476712
74	1.50E+05	0.28500761	0.04332116	0.51985368
78	9.78E+04	0.18805403	0.02828021	0.33936256
82	6.44E+04	0.12260274	0.01863562	0.2238274
86	4.29E+04	0.0815449	0.01239482	0.1487379
90	2.88E+04	0.05471842	0.0083172	0.09980639
94	1.95E+04	0.03704338	0.00563059	0.06750712
98	1.33E+04	0.02528539	0.00384338	0.04612055
102	9.15E+03	0.01740487	0.00264554	0.03174648
106	6.35E+03	0.01207382	0.00183522	0.02202265
110	4.44E+03	0.00843988	0.00128286	0.01539434
114	3.12E+03	0.00594368	0.00090344	0.01084128
118	2.22E+03	0.00421613	0.00064085	0.00789023
122	1.58E+03	0.0030118	0.00045778	0.00549352

126	1.14E+03	0.00216514	0.0003291	0.00394922
130	8.24E+02	0.00156897	0.00023818	0.00285818
134	6.00E+02	0.00114136	0.00017349	0.00208184
138	4.40E+02	0.00083957	0.00012718	0.0015259
142	3.24E+02	0.00061682	9.3758E-05	0.00112508
146	2.40E+02	0.00045738	6.9522E-05	0.00083426
150	1.79E+02	0.00034113	5.1852E-05	0.00062223
154	1.35E+02	0.0002559	3.8896E-05	0.00046076

Tabla 8 (continuación)

TIEMPOS DE EXPIRACION DEL (LOTE A) A DIFERENTES TEMPERATURAS

T (°C)	t _{1/2} (min)	t _{1/2} (años)	t _{1/2} (años)	t _{1/2} (años)
10	1.11E+09	2108.06697	320.42818	3845.11416
12	7.98E+08	1517.88432	230.716417	2788.621
14	5.77E+08	1098.55403	168.980213	2003.76256
16	4.20E+08	798.515882	121.374429	1456.49315
18	3.06E+08	582.952816	88.608828	1063.30594
20	2.25E+08	427.511418	64.9817352	779.780822
22	1.65E+08	314.687976	47.8325723	573.990868
24	1.22E+08	232.686454	35.3683409	424.420091
26	9.08E+07	172.773973	26.2816438	315.139726
28	6.77E+07	128.767123	19.5726027	234.871233
30	5.06E+07	96.347032	14.6447489	175.736986
32	3.80E+07	72.3744292	11.0009132	132.010959
34	2.87E+07	54.5471842	8.29117199	99.4940639
36	2.17E+07	41.2861492	6.27549467	75.3059381
38	1.65E+07	31.3356164	4.7630137	57.1561644
40	1.26E+07	23.8774734	3.62937595	43.5525114
42	9.60E+06	18.2629376	2.77506651	33.3115982
44	7.37E+06	14.0125571	2.12990888	25.5589041
46	5.67E+06	10.7876712	1.63972603	19.8767123
48	4.38E+06	8.33143075	1.26637747	15.1965297
50	3.39E+06	6.45357868	0.98094368	11.7713242
52	2.64E+06	5.01712329	0.76260274	9.15123288
54	2.06E+06	3.91171994	0.59458143	7.13497717
56	1.61E+06	3.05745814	0.46473364	5.57680365
58	1.26E+06	1.88679604	0.286793	3.44151598
60	9.92E+05	1.48839422	0.22623592	2.71483105
62	7.82E+05	1.17751142	0.17898174	2.14778082
64	6.19E+05	0.93398021	0.14196499	1.70357991
66	4.91E+05	0.74296043	0.11292998	1.35515982
68	3.91E+05	0.59246575	0.09005479	1.08065753
70	3.11E+05	0.47374429	0.07200913	0.86410959
72	2.49E+05	0.37994673	0.0577519	0.69302283

74	2.00E+05	0.3053653	0.04641553	0.5569863
76	1.61E+05	0.24600457	0.03739269	0.44871233
78	1.29E+05	0.19863014	0.03019178	0.36230137
80	1.04E+05	0.1608828	0.02445419	0.29345023
82	8.46E+04	0.13055556	0.01984444	0.23813333
84	6.86E+04	0.10620244	0.01614277	0.19371324
86	5.58E+04	0.08658678	0.01318119	0.15793425
88	4.55E+04	0.07075723	0.0107551	0.12906119
90	3.72E+04	0.05795282	0.00880883	0.10570594
92	3.05E+04	0.04756469	0.00722983	0.08675799
94	2.50E+04	0.0391172	0.00594581	0.07134977
96	2.06E+04	0.03224886	0.00490183	0.05882192
98	1.70E+04	0.02683623	0.00404871	0.04858447

Tabla 9 (continuación)

Por último, tomando en cuenta la fecha de fin de fabricación (proporcionada por el laboratorio farmacéutico), y la fecha de caducidad registrada en el marbete, se obtiene el periodo de vida útil de la penicilina, el cual es comparado con el obtenido por DSC, y se determina el % de error. El resumen de estos datos se presenta observar en las tablas 10 y 11

PERÍODO DE VIDA ÚTIL DE LA PENICILINA (REFERENCIA)

Producto:	Penicilina G sódica cristalina (referencia)
Fecha de fin de fabricación:	01/02/96
Fecha de caducidad:	01/02/2001
Tiempo de expiración:	5 años
$t_{10\%}$ a 34 °C por DSC:	5.7 años
%error:	14

Tabla 10

PERÍODO DE VIDA ÚTIL DEL PRODUCTO DEL LOTE A

Producto:	Penicilina G sódica cristalina (lote A)
Fecha de fin de fabricación:	26/06/95
Fecha de caducidad:	01/01/98
Tiempo de expiración:	2.513 años
t _{10%} a 42 °C por DSC:	2.77 años
%error:	10.6

Tabla 11

VI. DISCUSION

La obtención de los resultados presentados en este trabajo fue el resultado de una ardua labor en la búsqueda de las condiciones experimentales adecuadas que permitieran cumplir con los objetivos planteados

Inicialmente, se realizaron pruebas preliminares con otro producto, que es una mezcla de penicilina G procaina y penicilina G sódica. Al parecer, el producto se descompone cerca del punto de fusión, lo cual produce una gran inestabilidad que se refleja en los termogramas obtenidos (en el apéndice B, se incluyen algunos de ellos), en los que se observaban varias exotermias, poco definidas y que además no eran reproducibles, ya que eran diferentes cada vez que se corría una muestra, aún manteniendo las mismas condiciones de trabajo. Posteriormente, en la búsqueda de las condiciones experimentales óptimas, se decidió trabajar con el producto que se presenta en este trabajo, cuyo único principio activo es la penicilina G sódica cristalina, la cual presenta una sola exoterma en su descomposición (ver gráfica No 2 del apéndice A). Es posible que este comportamiento se deba a que dicho producto no presenta una reacción compleja, o bien, a que no es de gran complejidad.

Actualmente, este método parece no ser aplicable a productos farmacéuticos con más de un componente, sería interesante, que en este caso, una vez establecidas las condiciones óptimas, se analizaran los componentes de la mezcla por separado y estudiar sus curvas de calentamiento independientes, para luego observar su comportamiento térmico cuando se presenta en forma de mezcla.

Trabajando con el producto identificado como lote A, se realizaron varias corridas, probando diferentes velocidades de calentamiento: 5, 10, 15, 20, 25, 30 y 40 °C/min. Se encontró que en el intervalo de 20 a 30 °C la transición era perfectamente detectable, por lo que se decidió realizar las corridas a 20, 25 y 30 °C/min.

Como se observa en las tablas 5 y 6, los valores de E, Z y calor de reacción, cambian ligeramente, lo cual es atribuido a la pureza, ya que la sustancia de referencia es una sustancia pura, mientras que el producto A contiene excipientes, al parecer muy estables térmicamente, pues no se observaron transiciones debidas a ellos en las curvas de calentamiento dentro del intervalo de temperatura empleado.

El peso de la muestra también fue muy importante, puesto que si la cantidad era grande, producía la expansión del panel ocasionando derrame de la muestra y producción de gases, estos cambios de volumen, llevaban a cambios de entalpia.

El tiempo de expiración, como se puede observar en las tablas 10 y 11, fue determinado a 34°C para la referencia y a 42 °C para el producto A. Tomando en cuenta que en la determinación tradicional de fechas de caducidad se considera un intervalo que va de 28 a 42 °C (21), la determinación por DSC es razonable comparando con la fecha reportada en el marbete, aunque faltaría precisar aún más las condiciones de trabajo, y validar el método para poder producir con seguridad el $t_{10\%}$ a 25 °C.

Este trabajo presenta resultados útiles, más no contundentes, es posible considerar que se abre una brecha en el camino, puesto que se empiezan a perfilar condiciones óptimas, demostrándose la viabilidad del método. Aunque éste no se ha validado, es posible mencionar que se demuestra linealidad mediante la gráfica de $\log \beta$ vs $1/T$, lo cual verifica la validez del modelo cinético utilizado, según el manual de operación del programa de cinética de estabilidad (versión 4).

La exactitud del método es demostrada por el procedimiento isotérmico de envejecimiento (1,6), lo cual quedó verificado al obtener en la muestra envejecida aproximadamente el 50% de calor de reacción, con respecto a la muestra sin envejecer, confirmando así los datos de vida media proporcionados por el modelo cinético planteado. Sin embargo, la precisión del método no fue demostrada debido a que no se realizó el número de pruebas requerido para evaluar este parámetro ya que el deterioro que sufrió la celda durante la búsqueda de las condiciones óptimas fue grande. Actualmente, se sabe que este

deterioro podría eliminarse si el barrido de las muestras se realizara en una atmósfera inerte, si se limpiara la celda con frecuencia, y se calibrara el aparato con cada nueva velocidad de calentamiento.

Debido a que la celda tiene un costo elevado, se decidió no correr más muestras ya que los objetivos de esta tesis ya estaban cumplidos, además de que con la información obtenida, es posible plantear que el método propuesto es factible y perfectamente viable de realizar, como puede observarse en los resultados obtenidos del procedimiento isotérmico de envejecimiento y en los encontrados en la gráfica de $\log \beta$ vs $1/T$. Por otra parte, es recomendable continuar este trabajo para que el método sea optimizado y validado, partiendo de todo lo que aquí se ha perfilado.

VII. CONCLUSIONES

Al aplicar el método de Calorimetría Diferencial de Barndo (DSC) en muestras de penicilina G sódica cristalina, se encontró que:

1. La reacción que se observa, corresponde a una reacción exotérmica de primer orden, por lo que el modelo cinético propuesto es perfectamente aplicable.
2. La velocidad de calentamiento y el tamaño de la muestra juegan un importante papel en la cinética de la reacción y por lo tanto, en la resolución de la curva.
3. La agresión del fármaco a la celda DSC puede reducir y en el peor de los casos acabar con la vida de la celda. Se recomienda correr las muestras en atmósfera de nitrógeno con el objeto de salvaguardar la celda.
4. La exactitud de las constantes cinéticas se corroboran por el procedimiento isotérmico de envejecimiento.
5. En las curvas de envejecimiento se mejora la precisión, evitando la expansión del panel mediante un enfriamiento brusco después de haber sostenido isotérmicamente la muestra, además de disminuir el tamaño de la misma.
6. Se observa que las ventajas del método calorimétrico empleado, son: rapidez (aprox. 30 min por determinación), la cantidad de muestra que se requiere es muy pequeña y el equipo es de fácil empleo y manipulación.
7. El método DSC puede ser una muy buena alternativa para sustituir los actuales métodos tradicionales de estabilidad acelerada para determinación de fechas de caducidad, que cuando menos se realizan en un periodo de tres meses.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. ASTM Designation E-698 Standard Test: " *Method for Arrhenius Kinetic Constants for Thermally Unstable Materials* ". Approved 1987
2. ASTM Designation E967-83, " *Standard Practice for Temperature Calibration of Differential Scanning Calorimeters and Differential Thermal Analyzer* ". Approved 1987.
3. Baker, K.F., " *Thermal Stability of Potentially Hazardous Materials by DSC* ". Dupont Company Analytical Instruments Division, Wilmington DE 1989, Applications Brief TA73.
4. Blyte, R. H.: " *Product Formulation and Stability Prediction* ". Presented at the Production Section of the Canadian Pharm. Mfg. Ass., April, 1957.
5. Connors, K.A., " *The Study of Reaction Kinetics* ". J. Parenteral Sci. Technol., 25, 186 (1981).
6. DSC *Thermal Stability Kinetics*, Data Analysis Program, Manual, Version 4.0, (issued september 1994).
7. Duswalt, A.A., *Thermochemica. Acta* 8, 57(1974)
8. FEUM, " *Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos* ". Secretaría de Salubridad y Asistencia. Dirección General de Control de Alimentos, Bebidas y Medicamentos., SSA, 6a ed.1993. México
9. Ford, J. L.and Timmins, Peter., " *Pharmaceutical Thermoanalysis* ", John Wiley & Sons, Cap.4, págs. 86-95 (1989).
10. Free, S. M.: " *Considerations in Sampling for Stability* ". Presented before the A.D.M.A., November, 1955.
11. Garret, E.R. y col.: J. Am. Pharm. Ass., 45, 171 y 470 (1956); *ib.*, 46, 584 (1957); *ib.*, 48, 169 (1959).

-
12. Garret, E.R. and Carper, R.F., *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.* 44, 515, 1955.
 13. Gmbh, K.T., Grimm, W., *Tripartite ICH Guideline on Stability Testing*, November, 1993
 14. Goodman and Gilman. "*Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*". 8a ed., Editorial Médico Panamericana. 1991., México
 15. Gyulai, G and Grenhow, E.J., *Talanta*, 21, 131(1974)
 16. ICH Harmonised Tripartite Guideline. " *Stability testing of new drug substances and products*". ICH, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Octubre 27, 1993
 17. Lachman, L. and De Luca, P. " *Kinetics Principles and Stability Testing*" in Lachman, L., Lieberman, H.A., and Kaning, J.L (Eds), *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lea and Febiger, 2a ed. 1972, Philadelphia.
 18. Lintner, C.J., "*Pharmaceutical Product Stability*" in M.S. Coeper (Ed), *Quality Control in the Pharmaceutical Industry*, Vol. 2, Academic., 1973, New York, pp141-238.
 19. Lombardi, G., "*For Better Thermal Analysis*", ICTA, 2a edición, pp18-20, 1980
 20. Martin, Alfred. "*Physical Pharmacy*" 4a de, 1993, Lea and Febiger, Philadelphia..
 21. Norma Oficial Mexicana: "*Estabilidad de Medicamentos*", NOM-073-SSA1-1993.
 22. Osawa, T., *J. Thermoanal.* 7, 601(1975)
 23. Osawa, T., *J. Thermoanal.* 2, 301(1970).
 24. Remington, Joseph Price, 18a ed., 1990, Easton, Pennsylvania.
 25. Reynard, A.M., et al., "*Farmacología*", 1a ed. 1993, Editorial Médico Panamericana, Buenos Aires, Argentina.
 26. Roberts-Austen, W.C., *Proc. Inst. Mech. Eng. (London)* 1, 35 (1899).

-
27. Sbarbati de Nudelman, Norma. "*Estabilidad de Medicamentos*", 1a ed., 1975, Editorial Ateneo., Buenos Aires, Argentina.
28. Swintosky, J.V., et al.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. De.*, 45:37, 1956.
29. TA Instruments, *Thermal Analysis & Rheology*. New Castle, DE USA.
30. *Thermal Analyst System Operator's Manual*, version 8.9, January 1994
31. "*The United States Pharmacopoeia*": official from January 1, 1985 by authority of the United States Pharmacopoeial Convention, Inc., Meeting at Washington, D.C., April, 17-19, 1980, prepared by The Committee of Revision., 21 ed., Rockville MD: United States Pharmacopoeial Convention, c1984.
32. Wilson, Charles., et al., "*Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*", 6a ed., 1971, J.B. Lippincot; Philadelphia.
33. World Health Organization, WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceuticals Preparations, "*WHO guidelines on stability of pharmaceuticals products containing well established drug substances in conventional dosage forms*", Thirty-first report, WHO technical Report Series, No. 790, 1990.

APENDICE A

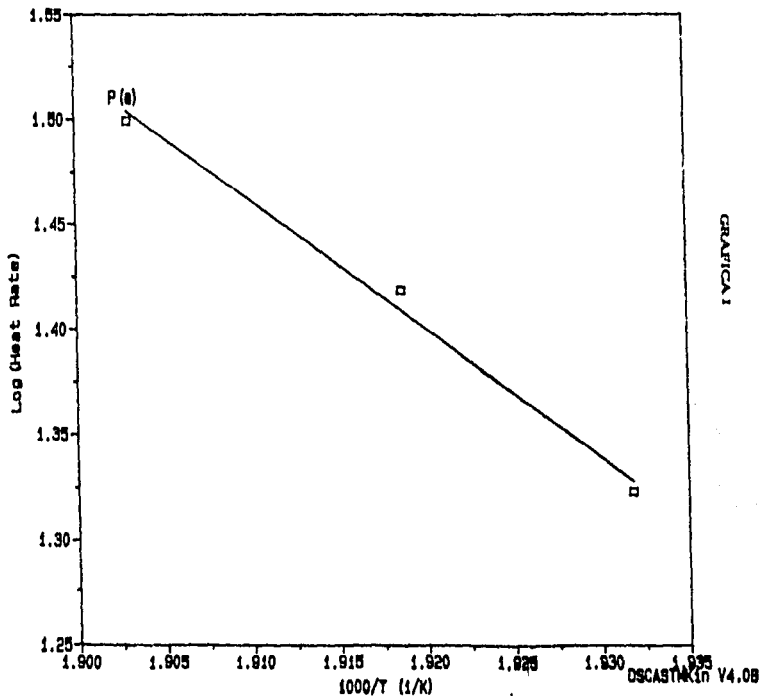
Sample : PENICILINA B SODICA REF. 1 A 30

Operator: FJBR

Run Date: 25-Sep-88

DSC

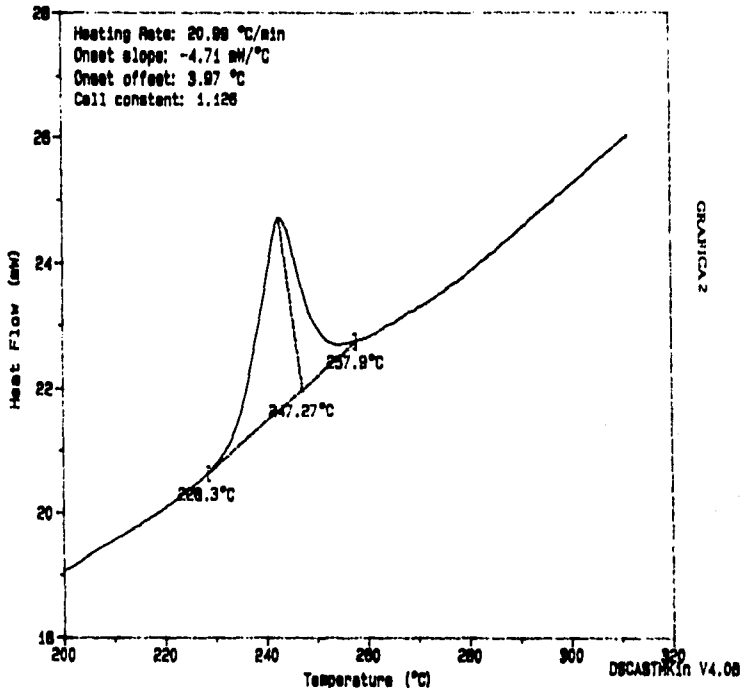
Comment: ATM. = AIRE PANEL DE ALUMINIO CERRADO



Sample : PENICILINA @ SODICA REF. 1 A 20
Size : 1.24 mg
Method : DET.ENTALPIA DE DESCOMP.
Comment : ATH. = AIRE PANEL DE ALUMINIO CERRADO

DSC

File : C: PENAZO
Operator: FJBR
Run Date: 26-Sep-98 07:38

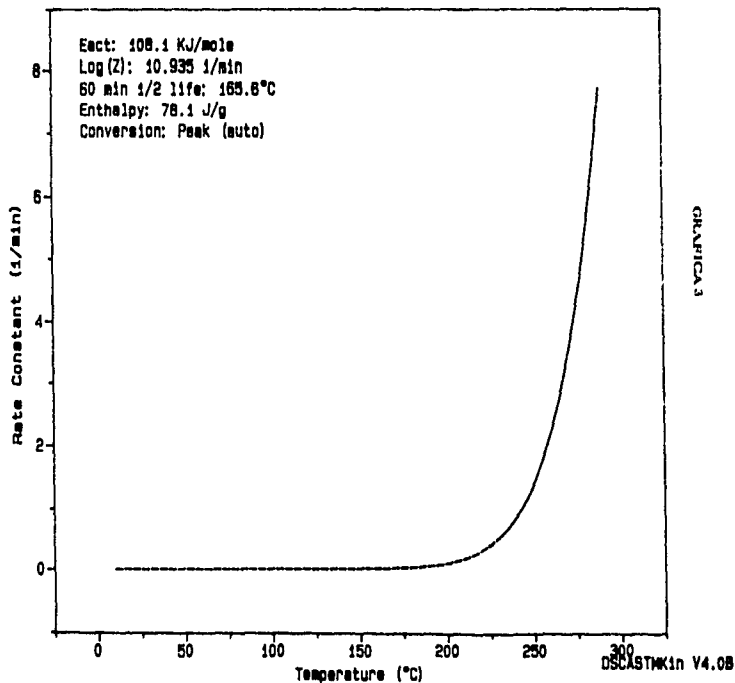


Sample : PENICILINA 8 800ICA REF. 1 A 30

Operator: FJBR
Run Date: 28-Sep-98

DSC

Comment: ATM. = AZRE PANEL DE ALUMINIO CERRADO



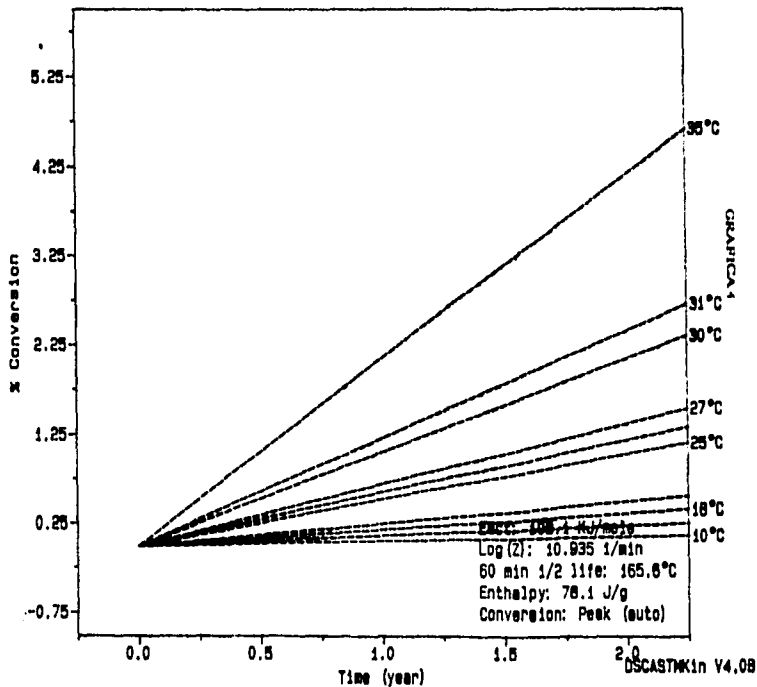
Sample : PENICILINA G SODICA REF. 1 A 30

Operator: FJBR

Run Date: 26-Sep-98

DSC

Comment: ATM. = AIRE PANEL DE ALUMINIO CERRADO



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

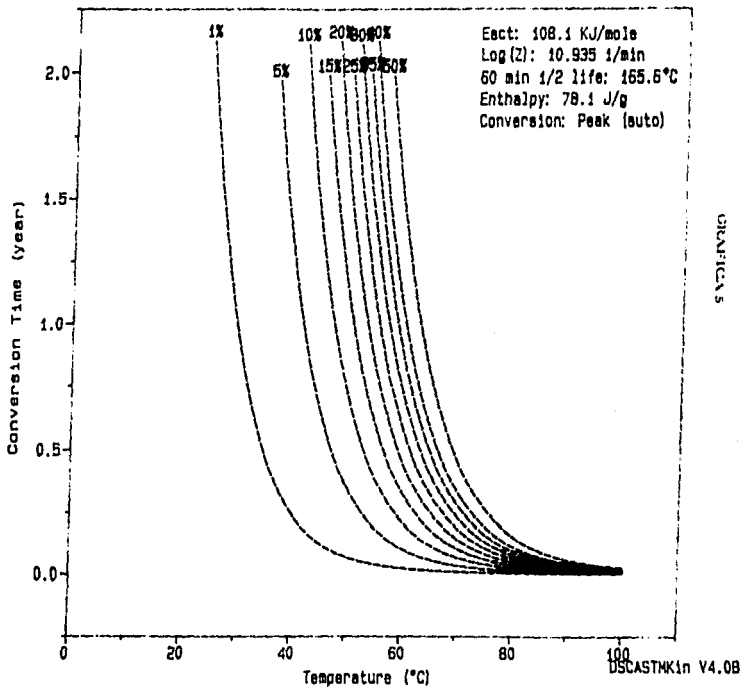
Sample : PENICILINA G SODICA REF. 1 A 30

Operator: FJSR

Run Date: 26-Sep-98

DSC

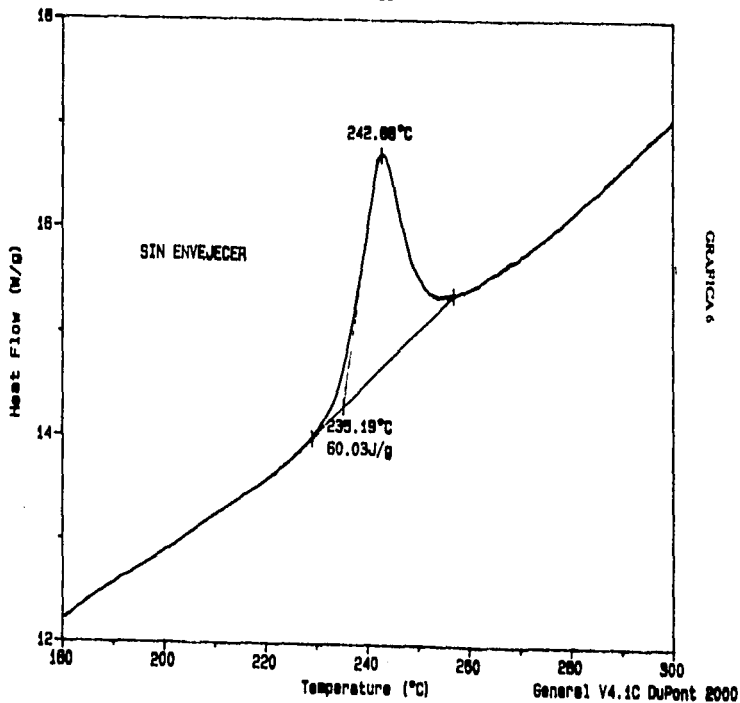
Comment: ATM. = AIRE PANEL DE ALUMINIO CERRADO



Sample: PENICILINA G SODICA REF. 1 A 20
Size: 1.2400 mg
Method: DET.ENTALPIA DE DESCOMP.
Comment: ATM. = AIRE PANEL DE ALUMINIO CERRADO

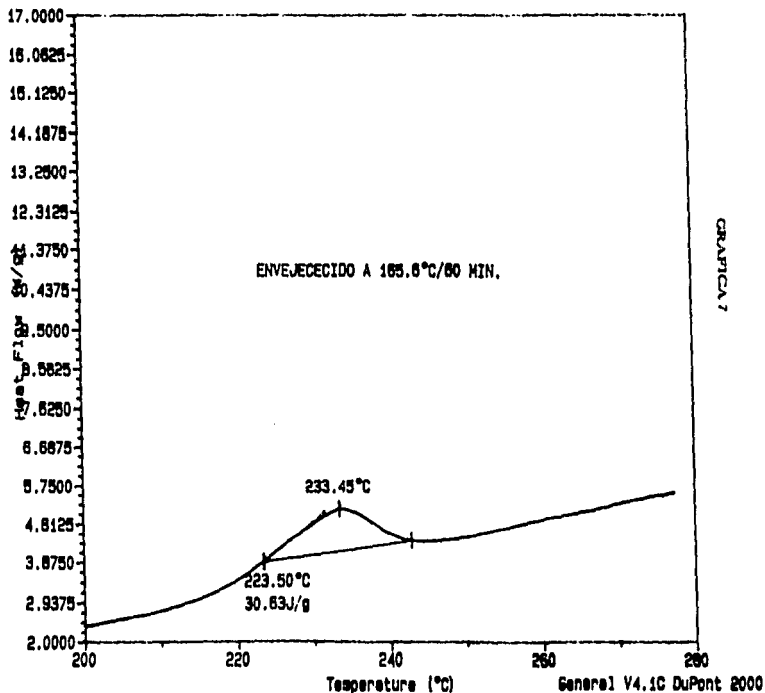
DSC

File: PENA20
Operator: MP
Run Date: 26-Sep-98 07:38



Sample: PENICILINA G SODICA ENV. A 165.6° DSC
Size: 1.2000 mg
Method: DET.ENTALPIA DE DESCOMP.
Comment: ATM. = AIRE PANEL DE ALUMINIO CERRADO

File: PENENV
Operator: MP
Run Date: 26-Sep-96 10:12



APENDICE B

APENDICE B

Sample: RESPICIL DE DEV. 2 20C/MIN

Size: 2.2000 mg

Method: RESPICIL

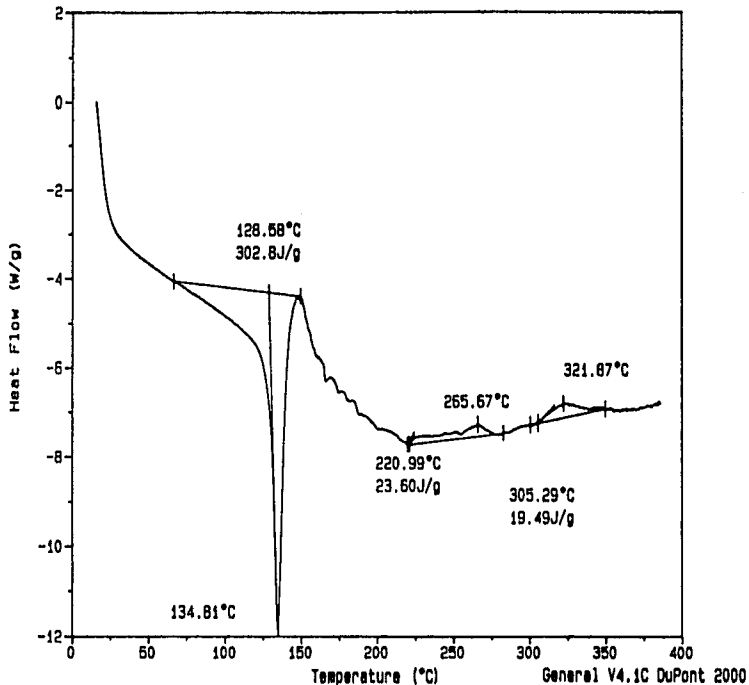
Comment: atm=N2 H=20C/MIN HPDSC PANEL CON DOBLE TAPA

DSC

File: C:RESP2

Operator: MP

Run Date: 4-Apr-95 08:27



Sample: REPICIL3 DEV. 20C/MIN

Size: 2.1000 mg

Method: RESPICIL

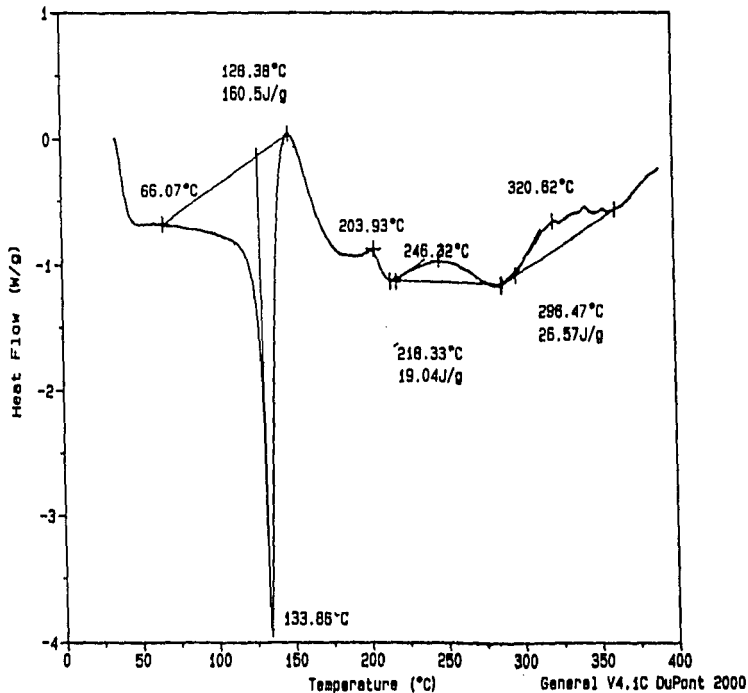
Comment: atm=AIRE H=20C/MIN HPOSC PANEL CERRADO NORMAL

DSC

File: C:RESP3

Operator: MP

Run Date: 4-Apr-95 09:34



Sample: RESPICIL NUEVO 20C/MIN

Size: 1.5000 mg

Method: RESPICIL BARRIDO COMPLETO

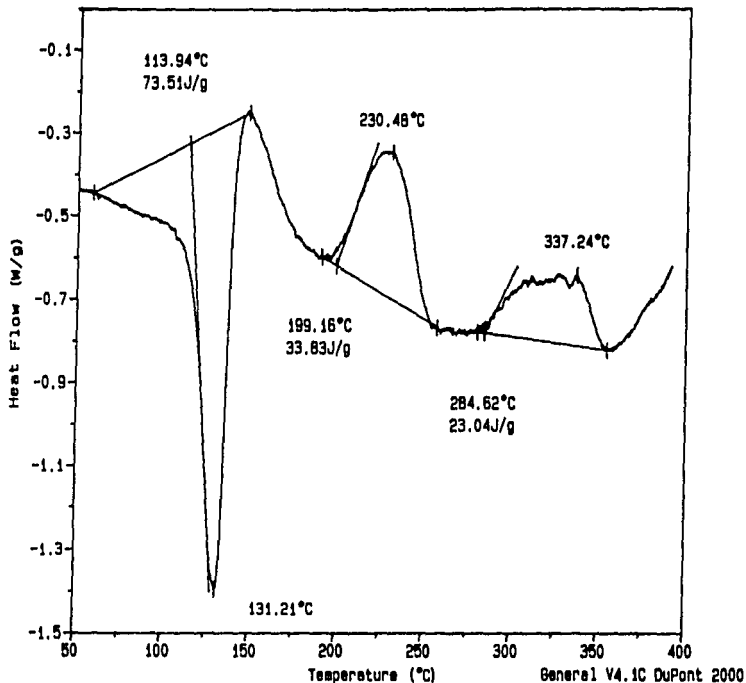
Comment: ata-AIRE H=20C/MIN HPDSC PANEL CERRADO NORMAL

DSC

File: C:RESNUEV20

Operator: HP

Run Date: 7-Apr-95 11:53



Sample : RESPICIL20/MIN
Size : 1.50 mg
Method : RESPICIL CINETICA
Comment : atm-AIRE PANEL CERRADO DE ALUMINIO H=20C/MIN

DSC

File : C:RES20CMIN
Operator: MP
Run Date: 4-May-85 11:53

