



## Estudio Sobre Estabilidad de Vitamina D2

Antonio Lee Chong

MEXICO, D. F.

1971



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.

---

FACULTAD DE QUIMICA

Estudio Sobre Estabilidad de Vitamina D<sub>2</sub>

T E S I S

Que para obtener el título de:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a :

ANTONIO LEE CHONG

Jurado Asignado:

Presidente Miguel Angel Cevallos Leal  
Vocal Ethelvina Medrano de Jaimes  
Secretario Mario Miranda Castro  
1er. Suplente Ma. de los Angeles Rodriguez A.  
2do. Suplente Raquel Mariel de Herrera

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorios Grupo Roussel, S. A.

Sustentante Antonio Lee Chong  
Asesor del tema Mario Miranda Castro  
Supervisor Técnico Consolación Núñez Cornejo

A mis hermanos

A mis compañeros y maestros

Mi reconocimiento a:

Laboratorios Grupo Roussel

Srita. Q. B. Consolación Núñez C.

Sr. Q. F. B. Antonio Macías F.

## C O N T E N I D O

I.- INTRODUCCION .....	pág.	1
II.- GENERALIDADES .....	"	3
III.- PARTE EXPERIMENTAL .....	"	17
IV.- RESULTADOS .....	"	29
V.- CONCLUSIONES .....	"	50
VI.- BIBLIOGRAFIA .....	"	51

## CAPITULO I

### I N T R O D U C C I O N

Los compuestos y sistemas químicos en general, pueden experimentar alteraciones, ya que están expuestos a la influencia de diversos factores internos y externos, tales como: concentración, fenómenos de superficie, pH, temperatura, humedad, luz, etc.

En productos farmacéuticos, la alteración se manifiesta como pérdida de potencia del principio activo en función del tiempo; este hecho ha inducido la realización de estudios y consideraciones teórico-prácticos respecto a la estabilidad de los productos.

Los estudios sobre estabilidad de medicamentos se basan en la aplicación de las leyes de la Cinética Química, las cuales conducen a conclusiones y objetivos concretos de aplicación práctica.

Dentro de este contexto, el presente trabajo pretende estudiar el efecto de solventes orgánicos y temperatura sobre la Vitamina D<sub>2</sub>, además la conducta de esta vitamina en un sistema heterogéneo; esto es, un producto farmacéutico en el cual la concentración de la Vitamina D<sub>2</sub> se aumentó considerablemente con respecto a la concentración original en el producto.

Como método de identificación y cuantificación de la Vitamina D<sub>2</sub>, se aplica la Cromatografía de Gases, pues en función



de las características y exigencias propias del estudio, resulta consecuente y ofrece ciertas ventajas sobre otros métodos de valoración conocidos (Biológico, Espectrofotométrico).

## CAPITULO II

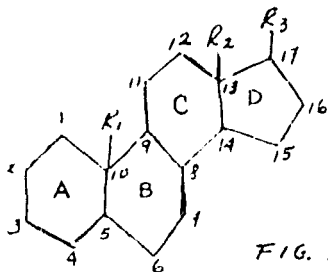
### GENERALIDADES

#### A-1).- Conceptos Generales Sobre Vitamina D .-

Desde 1921 se ha aceptado que el Raquitismo tiene naturaleza carencial nutritiva, de ciertos compuestos químicos conocidos como Vitamina D. El término Vitamina D, es aplicado a ciertos esteroides relacionados íntimamente con el Colesterol, los cuales muestran marcada actividad en la profilaxis y terapéutica del Raquitismo.

Dentro de estos esteroides, los que muestran mayor actividad antiraquítica, son el Calciferol (Vitamina D<sub>2</sub>) y el Colecalciferol (Vitamina D<sub>3</sub>) ; sin embargo estos compuestos difícilmente se encuentran en alimentos de origen vegetal, excepto después de ser expuestos a la acción de las radiaciones Ultra Violeta, ó posteriormente a la ingestión de vitamina preformada (5); así pues el origen de las Vitaminas D son compuestos llamados Provitaminas (6), cuyas fuentes habituales son principalmente el hígado, los huevos, la leche y sus productos derivados.

Los esteroides son un grupo de compuestos bastante amplio, su principal característica estructural es tener como núcleo, el esqueleto tetracíclico del ciclo pentano-perhidrofenantreno (fig. 1)



Dentro del grupo de los esteroides se incluyen los ácidos biliares, hormonas sexuales, hormonas adrenocorticales, glicósidos cardíacos, saponinas, esteroles (provitaminas y vitaminas D), y algunos alcaloides. Los esteroles están específicamente caracterizados por contener un grupo -OH en el carbono 3, y un sistema de dobles enlaces conjugados en el anillo "B" del núcleo esteroideal.

Las provitaminas D ( $\Delta^5$ -hidroxi- $\Delta^5$ esteroides), (fig. 2) son inactivas, pero al ser irradiadas se convierten en compuestos que presentan actividad antirraquítica (fig. 3), en los cuales el anillo "B" se abre por acción de la radiación.

Las Vitaminas D y sus respectivas provitaminas, difieren entre sí por la naturaleza del grupo "R".

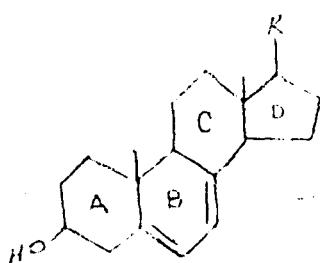
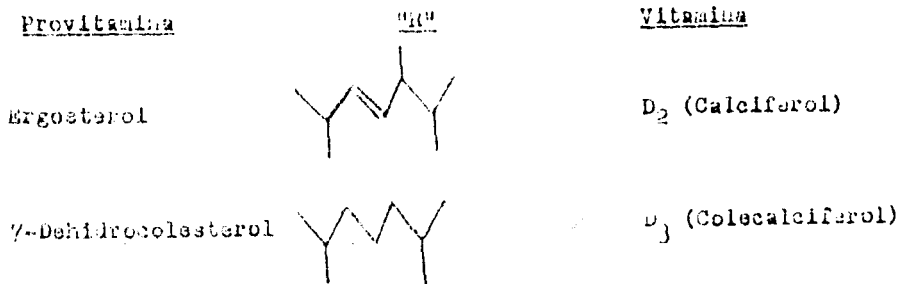


FIG 2

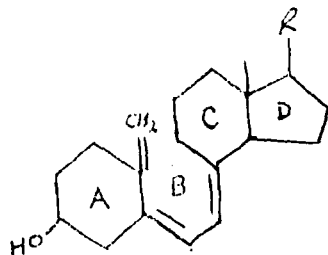
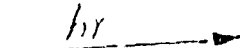


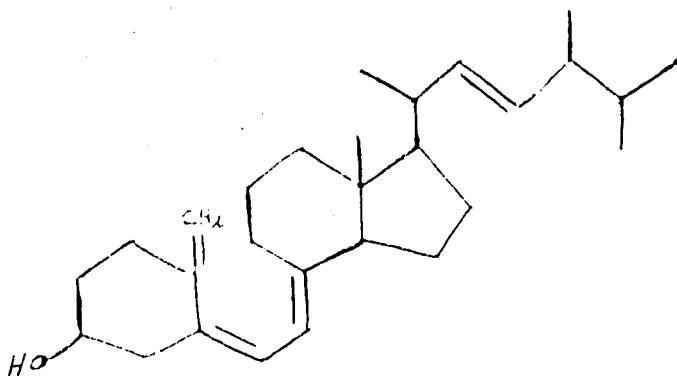
FIG 3

A-2).- Química de la Vitamina D<sub>2</sub> .-

Askew y colaboradores (1,4) aislaron por primera vez la Vitamina D<sub>2</sub> en 1932, a partir de entonces diversos investigadores realizaron importantes trabajos (6,18,44) estableciendo la estructura de la Vitamina D<sub>2</sub> y su fórmula molecular como C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>O . Otros investigadores han orientado sus trabajos (2,8,15,17,37,38,39,40,41,45) al estudio de los métodos de obtención y los procesos de irradiación e interconversión fotoquímica de la Provitamina D<sub>2</sub> (Ergosterol) a Vitamina D<sub>2</sub> (Calciferol) y productos derivados.

Fórmula Condensada:	C <sub>28</sub> H <sub>44</sub> O
Peso Molecular:	396.63
Composición:	C - 84.78 % H - 11.18 % O - 4.03 %

Estructura:



- FIG. 4 -

Nombre Químico: Ergosta-5,7,22-trien-3 $\beta$ -ol Irrradiado  
Sinónimos: Vitamina D<sub>2</sub>  
Calciferol  
Ergocalciferol  
Viosterol  
Davitín  
Ergosterol Irrradiado

A-3).- Propiedades Fisicoquímicas.-

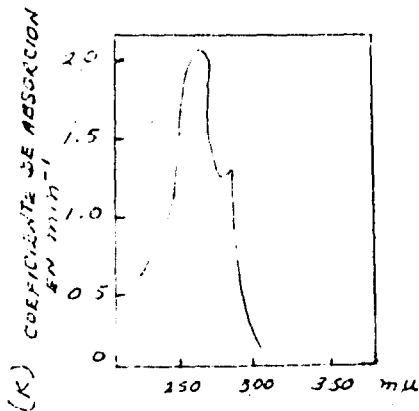
Descripción: Cristales blancos inodoros, sensibles al aire y la luz.

Punto de Fusión: 115 - 118 °C, sublima al alto vacío (0.0006 mm de mercurio) sin descomposición.

Rotación Óptica:  $[\alpha]_D^{25} = + 82.6^{\circ}$  ( en acetona )  
 $[\alpha]_D^{20} = + 102.5^{\circ}$  ( en etanol )  
 $[\alpha]_D^{20} = + 33.3^{\circ}$  ( en éter de petróleo )  
 $[\alpha]_D^{20} = + 91.2^{\circ}$  ( en éter etílico )

Absorción Máxima: a 264.5  $\mu$  ( en hexano )

Absorción Específica:  $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 458.9 \pm 7.5$



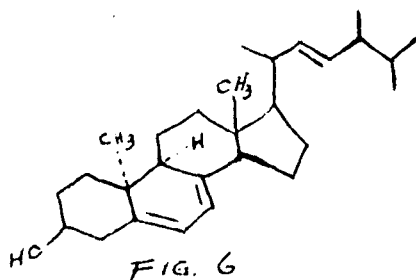
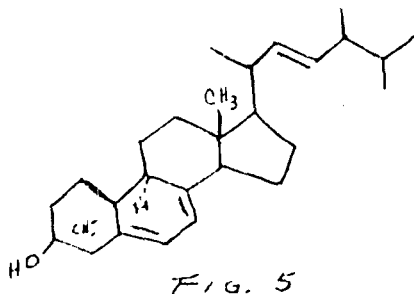
- FIG. 5' -

ESPECTRO DE  $D_2$  DE CALCIFEROL  
H. R. ROSENBERG  
THE CHEMISTRY AND PHYSIOLOGY OF THE VITAMINS  
INTERSCIENCE NEW YORK (1945) 033. 370

Solubilidad: Insoluble en agua  
Soluble: 1 parte en 2 de etanol 95 %  
1 " " 2 de éter etílico  
1 " " 0.7 de cloroformo  
1 " " 10 de acetona  
1 " " 50-100 de aceites ve-  
getales.

Potencia: Cada miligramo contiene 40,000 U.I.

Cuando el Calciferol se calienta por arriba de 190 °C sufre una reacción de descomposición térmica, produciendo dos compuestos isómeros conocidos como Pirocalciferol (fig. 5), e Isopirocalciferol (fig. 6); los cuales no presentan actividad antirráquiti-  
ca (3).



#### A-4).- Aspectos Farmacológicos.-

La función farmacológica principal de la Vitamina D<sub>2</sub>, es facilitar la absorción de calcio y fósforo en el intestino, Masuhara (23) y Higleyvay, encontraron que además de estos elementos, facilita la absorción de todos los cationes divalentes incluyendo Fe<sup>2+</sup> y Co<sup>2+</sup>; facilita además la excreción renal de los fosfatos. Se desconoce el destino metabólico de la Vit. D<sub>2</sub>, tampoco se ha identificado algún esquema de excreción (5).

El excedente de Vitamina D<sub>2</sub> , ya sea procedente de ingestión ó por irradiación de la piel, se almacena en el hígado en gran cantidad, liberándose cuando es requerida.

A-5).- Estados Carenciales.-

Una gran deficiencia de Vitamina D<sub>2</sub> , da origen al raquitismo en el niño en fase de desarrollo, además causa el retardo en la dentición y formación subnormal de la dentina (5); en el adulto, cuando la deficiencia es prolongada se presenta la Osteomalacia; en ambos casos el contenido de calcio en el suero sanguíneo tiende a reducirse, mientras que el fósforo inorgánico a elevarse (5).

A-6).- Dosificación.-

En general, se señala como requerimiento diario, 400 U.I.; La Farmacopea de los Estados Unidos, edición XVIII(33), recomienda las dosis siguientes:

Dosis profiláctica: 400 Unidades U.S.P. diarias  
Dosis terapéutica: 1200 " " " " "  
En Tétano hipocalcémico: 50,000 a 200,000 Unidades U.S.P. diarias.

A-7).- Toxicidad.-

Las dosis excesivas de Vitamina D<sub>2</sub> , producen elevación de la concentración de calcio en el suero, aumento de la viscosidad de la sangre, náusea, vómito, diarrea, alteraciones cardíacas, calcificación metastásica y función renal reducida.

B - 1).- Conceptos Generales Sobre Cromatografía de Gases.-

La Cromatografía fué empleada primeramente por Ramsey (29) en 1905, cuando separaba mezclas de gases y vapores; posteriormente Isweet (34) introdujo el nombre de Cromatografía, al experimentar con pigmentos vegetales. En 1952 James y Martin (10, 11) introdujeron el uso de la Cromatografía de Gases como método de identificación, determinación y separación de compuestos volátiles.

La Cromatografía de Gases es una cromatografía de partición, cuyo principio fundamental es la distribución de un compuesto ó mezcla de ellos entre dos fases, una fija ó estacionaria y otra móvil; cuando la fase fija es un sólido, se habla de Cromatografía Gas-Sólido; si es un líquido, se refiere a Cromatografía Gas-Líquido; la fase móvil es siempre un gas.

En Cromatografía Gas-Líquido, los compuestos ó mezcla de ellos, se introducen en la columna cromatográfica, donde se volatilizan y son sujetos a un proceso de distribución que depende del coeficiente de partición del compuesto entre las fases: Móvil (gas) y estacionaria (líquido). Los componentes separados y retenidos selectivamente en función de fenómenos de polaridad y afinidad con la fase estacionaria, son arrastrados por la fase móvil hacia el detector, las señales son entonces amplificadas por un sistema electrónico y enviadas finalmente a un graficador, donde se registran las respuestas.

B-2).- Sistema Cromatográfico.-

1.- Gas Transportador.- Es la fase móvil del sistema, debe cumplir ciertos requisitos:

- a) Inerte.- No debe tener interacción química con el solvente y los compuestos analizados.



- b) Capaz de minimizar la difusión gaseosa.
- c) Químicamente puro
- d) Adecuado para el uso de detectores

Los gases más usados son el Nitrógeno y el Helio.

2.- Columna.- Se encuentra dentro de un horno, en el cual puede regularse la temperatura. La columna puede ser de cobre, aluminio, acero inoxidable ó vidrio; de diversas dimensiones y enrolladas en "espiral" ó forma de "U". La columna consta en su interior, de un soporte sólido de material inerte, generalmente tierra de diatomeas conocidas comercialmente como "Cromosorbs", cuyo objeto es ofrecer una amplia superficie de sostén para la fase líquida; las características que debe reunir el soporte son:

- a) Inerte
- b) Presentar gran superficie
- c) Estructura porosa con diámetro de poro uniforme
- d) Partículas de forma regular y tamaño uniforme
- e) Resistencia mecánica

La fase líquida se encuentra distribuida sobre la superficie del soporte en forma de película fina. Sus características deben ser:

- a) Solvente adecuado
- b) Solvente diferencial
- c) No volátil
- d) Termoestable
- e) Químicamente inerte

3.- Detector.- Los detectores se clasifican en: Detectores de Integración y Detectores de Diferenciación; McHair y Bonelli (24) consideran que el detector de integración da una respuesta proporcional a la masa total del componente en la zona eluida; mientras que el detector de diferenciación da una respuesta proporcional a la concentración o velocidad de flujo de masa del componente eluido.

El cromatograma por diferenciación , da una serie de picos, cada uno de los cuales corresponde a un componente de la mezcla. El area debajo de cada pico es proporcional a la masa del componente. Los dos detectores diferenciales más comunmente usados son: Detector de Conductividad Térmica y Detector de ionización a la Flama, cuando se usa éste último, el sistema debe llevar un suplemento de gases combustible y comburente, a fin de proporcionar dicha flama; generalmente se usan las combinaciones: hidrógeno-oxígeno, hidrógeno-aire, ó acetileno-oxígeno.

B-3).- Interpretación de Cromatogramas.-

La obtención de resultados es función de varios parámetros, principalmente relacionados con la columna. La resolución de los picos cromatográficos se relaciona a dos importantes factores: A) Eficiencia de la Columna y B) Eficiencia del Solvente.

A) Eficiencia de la Columna.- Determina en ensanchamiento de los picos; su expresión cuantitativa es el "HETP" (altura equivalente a un plato teórico), o sea la longitud de la columna necesaria, para permitir el equilibrio del soluto entre la fase móvil y la fase estacionaria.

El concepto de "plato Teórico", se aplica a la parte o región de la columna en donde se ha establecido completamente el equilibrio. El número de platos teóricos "N", se calcula mediante la ecuación:

$$N = 16 \left( \frac{x}{y} \right)^2$$

N = Número de Platos Teóricos

x = Distancia entre el punto de inyección y punto de altura máxima del pico

$X$  = Longitud de la línea base cortada por dos tangentes a los puntos de inflexión

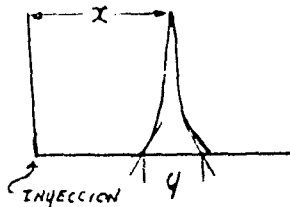


FIG. 4

El valor de "HETP", se calcula según la ecuación:

$$HETP = \frac{L}{N} \quad ; \quad HETP = \frac{L}{16 \left(\frac{x}{y}\right)^2}$$

$L$  = Longitud de la columna expresada en centímetros

$N$  = Número de Platos Teóricos

Van Deemter (35) y Glueckauf (7) han desarrollado trabajos respecto a la presentación de los cromatogramas.

El ensanchamiento del pico cromatográfico, se debe

a 3 factores principalmente:

- 1.- Efecto de Multitrayectoria ó Difusión de Eddy (Término A)
- 2.- Difusión Molecular ó Longitudinal (Término B)
- 3.- Resistencia a la transferencia de masa (gas y líquido) (Término C)

La ecuación de Van Deemter (13,35) en forma simplificada se representa:

$$HETP = A + \frac{B}{\mu} + C \cdot \mu$$

Donde A B y C son los términos citados, y  $\mu$ , es la velocidad de flujo del gas transportador a través de la columna.

Existe una velocidad óptima de flujo ( $\mu$  óptima), para la cual la columna trabaja a su máxima eficiencia; la forma de obtenerla es graficando el "HETP" obtenido para distintas velocidades de flujo del gas transportador, contra los valores respectivos de éstas. Se obtiene una curva hiperbólica con un valor mínimo de - - "HETP", el cual corresponde a la velocidad óptima de flujo.

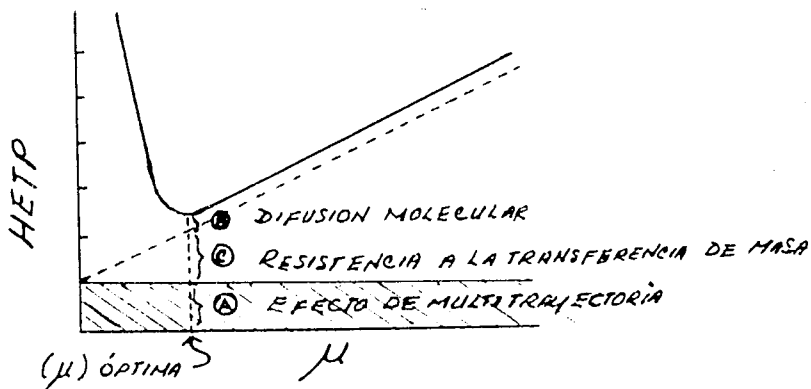


FIG. 8  
(GRAFICA DE VAN DEEMTER)

B) Eficiencia del Solvente.- es función de las interacciones soluto-solvente, y determina la posición relativa de los picos de los solutos en el cromatograma, su expresión es el tiempo de retención ajustado, el cual está determinado por los respectivos coeficientes de partición de los solutos en el solvente a una temperatura dada. Según Neulemans (14) y Klinkenberg (16), las principales fuerzas de interacción que intervienen son: 1.- Fuerzas de Orientación ó de Resonancia; 2.- fuerzas de Debye; 3.- Fuerzas de Dispersión; y 4.- Fuerzas de Interacción Específica.

La eficiencia del solvente " $\alpha$ ", es la relación entre los tiempos de retención ajustados de dos picos consecutivos.

$$\alpha = \frac{x_2'}{x_1'}$$

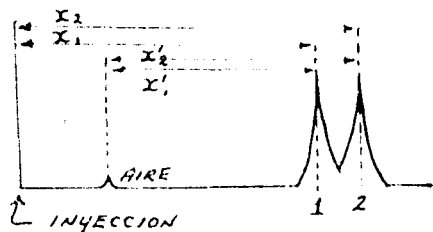


FIG 9

$x_2, x_1$  = TIEMPOS DE RETENCION NO AJUSTADOS

$x_2', x_1'$  = TIEMPOS DE RETENCION AJUSTADOS

Otros valores que se manejan frecuentemente, son el factor de separación "S.F." y Resolución "R", los cuales están dados por las fórmulas:

$$S.F. = \frac{x_2}{x_1} ; R = \frac{2d}{y_1 + y_2}$$

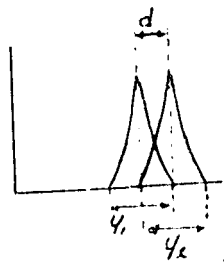


FIG. 10 -

B-4).- Análisis Cualitativo.-

Se apoya principalmente en los datos referentes a retención de los compuestos. El volumen de gas transportador requerido para eluir un compuesto en la columna cromatográfica, se llama Volumen de Retención, bajo condiciones constantes de presión, la velocidad de flujo es lineal con el tiempo, por lo tanto se habla de Tiempo de Retención.

el Tiempo de Retención para un determinado compuesto, bajo condiciones constantes (presión, temperatura, velocidad de flujo del gas transportador, tipo y  $\phi$  de fase líquida, etc.), es igualmente constante; este hecho permite la identificación de compuestos, simplemente por comparación de los tiempos de retención obtenidos, con los que muestran compuestos conocidos analizados bajo las mismas condiciones.

B-5).- análisis Cuantitativo.-

Con base al hecho de que las respuestas son proporcionales a la concentración ó al flujo de masa de los componentes de una mezcla, los cálculos se realizan determinando las respectivas áreas de los picos, y relacionándolas al área total de la mezcla.

El término Normalización de área, se refiere al cálculo de % de un componente en una mezcla:

$$\% B = \frac{\text{AREA B}}{\text{AREA TOTAL}} \cdot 100$$

Integración.- Por integración se entiende el cálculo del área bajo el pico cromatográfico. Existen varios métodos de integración de área, McNair y Benelli (24) hacen un compendio de ellos.

C-1).- Pruebas Sobre Estabilidad de Medicamentos.-

El objeto de estas pruebas es obtener información respecto a como son afectados los productos farmacéuticos, por una serie de factores físicos y químicos; dicha información es importante, pues en base a ella se hacen consideraciones de carácter técnico, tendientes a contrarrestar y minimizar la influencia de tales factores, y, consecuentemente garantizar la calidad del producto.

Las pruebas se efectúan exponiendo el producto a la acción de los posibles factores de influencia (temperatura, energía luminosa, oxidación, hidrólisis, solventes, pH, etc.); a períodos definidos de tiempo se determina la concentración del principio activo; obteniendo de esta manera una serie de valores de concentración y tiempo.

Las pruebas de Estabilidad Aceleradas, son aplicables para estudios sobre el efecto de la temperatura; se usan para aquellos compuestos que muestran cierta estabilidad a temperatura ambiente, lo cual implica tiempos prolongados para la realización de pruebas normales; para acortar este tiempo se somete el producto a la acción de diferentes temperaturas, generalmente superiores a la temperatura ambiente.

C-2).- Aplicación de la Cinética Química.-

El estudio de velocidad y mecanismo de reacción, así como factores que los afectan, constituye el campo de la Cinética Química; por lo tanto la aplicación de sus leyes está de acuerdo en este tipo de estudios (30).

Capítulo III.-

P A R T E   E X P E R I M E N T A L

1).- Equipo.-

Cromatógrafo de Gases marca "Varian Aerograph", serie 1800, modelo 1648-40, doble columna, equipado con detector de ionización a la flama.

Gas Comburente: Oxígeno

Gas Combustible: Hidrógeno

Gas Transportador: Nitrógeno

Columna.- Se instaló columna de acero inoxidable, con las siguientes características:

Longitud: 5 pies (152.3 cm)

Diámetro: 1/8 pulgada (0.34 cm)

Soporte: "Varaport" No. 30; malla 100/120

Fase Líquida: 3 % de SE-30 (polímero de metil siloxano)

2).- Las condiciones de operación del sistema cromatográfico, se establecieron de acuerdo a las características del aparato (columna, detector etc.) y en función de las exigencias propias del estudio (número y frecuencia de los análisis, etc.).

Temperatura de la Columna.-Se comprobó experimentalmente que a 260 °C las gráficas resultaron aceptables, con tiempos de análisis no mayores de 30 minutos, evidentemente razonables para los fines del estudio.

Temperatura del Detector: 325 °C

Temperatura del Inyector: 315 °C



Velocidad de Flujo del Gas Transportador.- La velocidad óptima de flujo ( $\mu$  óptima) se determinó experimentalmente (ver tabla No. 1, y gráfica No. 1) como 50 ml/min., correspondiente a los parámetros siguientes:

Presión: 18 libras/pulgada<sup>2</sup>  
 "N" 1171  
 HETP 0.130  
 Resolución (R) 0.9

Relación de flujos de los gases: 1-1-6

Nitrógeno: 50 ml/min  
 Hidrógeno: 50 ml/min  
 Oxígeno: 300 ml/min

Sensibilidad:  $10^{-10}$  amp/mV

Atenuación: 64

T A B L A No. 1

$\mu$	P	N	HETP	R
10.8 ml/min	5 lb/pulgada <sup>2</sup>	392	0.388	0.28
22.0 "	10 "	775	0.197	0.71
60.0 "	20 "	965	0.138	0.88
100.0 "	30 "	385	0.395	0.63
140.0 "	40 "	299	0.509	0.52

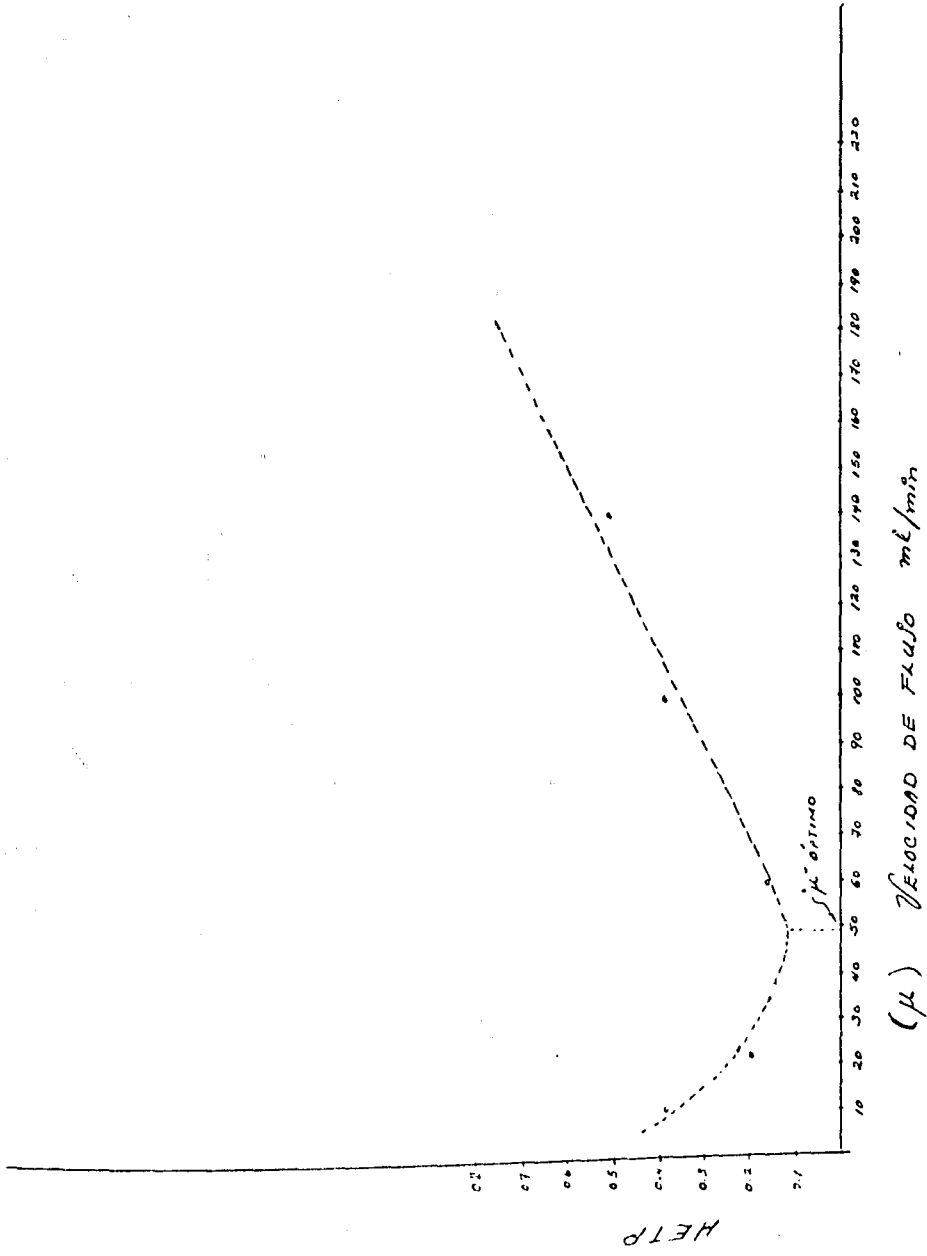
$\mu$  = Velocidad de flujo

P = Presión

N = Número de Platos Teóricos

HETP = Altura Equivalente a un Plato Teórico

R = Resolución



- GRAFICA Nº 1 -

3).- El estudio de Estabilidad de la Vitamina D<sub>2</sub>, se enfocó bajo tres puntos de vista:

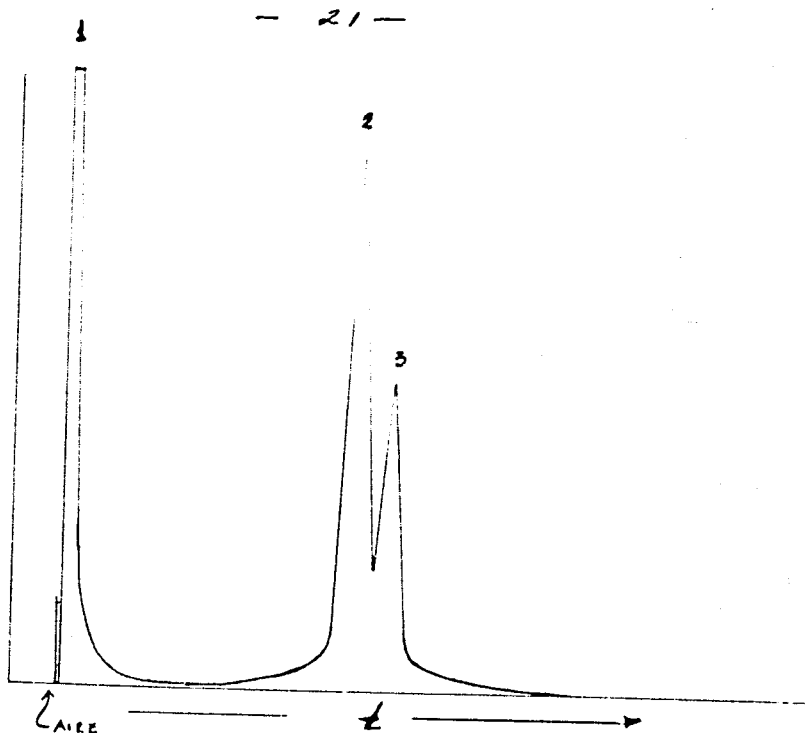
- A) Efecto de Solventes Orgánicos
- B) Efecto de la Temperatura
- C) Efecto en un Producto Farmacéutico

En todos los casos se pretende obtener resultados que expresen cuantitativamente la descomposición de la Vitamina D<sub>2</sub> en función del tiempo.

Herman Ziffer y colaboradores (46), reportaron que la reacción de descomposición térmica de la Vitamina D<sub>2</sub> por arriba de 190 °C, da origen a dos compuestos cíclicos llamados Pirocalciferol e Isopirocalciferol, los cuales son isómeros entre si, e isómeros del Ergosterol (Provitamina D<sub>2</sub>); estos tres compuestos difieren entre si, por la posición del grupo metilo en C-10 y el hidrógeno en C-9.

<u>Compuesto</u>	(C-10)-CH <sub>3</sub>	(C-9)-H
Ergosterol	posición β	posición α
Pirocalciferol	" α	" α
Isipirocalciferol	" β	" β

Experimentalmente se comprobó la formación de Piro e Isopirocalciferol al introducir la muestra de Vitamina D<sub>2</sub> a la columna cromatográfica a temperatura de 280 °C, esto dió origen a la obtención de dos picos cromatográficos para la vitamina; el Pirocalciferol presenta un tiempo de retención menor que el Isopirocalciferol (fig. 11).



1 = Solvente (Etanol)

2 = Pirocalciferol - tiempo de Retención = 13.0 min

3 = Isopirocalciferol - tiempo de Retención = 14.6 min

- FIGURA 11 -

En base a lo anterior, la identificación y concentración de la Vitamina D<sub>2</sub> se determinó en función de los picos cromatográficos correspondientes a tales compuestos.

A) Efecto de Solventes Orgánicos.-

En esta parte se investigó como es afectada la Vitamina D<sub>2</sub> por distintos solventes orgánicos, combinando simultáneamente la introducción de factores tales como: temperatura, luz y atmósfera.

Desarrollo.-

Los solventes ensayados fueron: metanol, etanol, acetona, benceno y cloroformo; todos ellos de pureza G.A.

A estos solventes, previamente se les corrió cromatograma, con objeto de determinar su tiempo de retención y la posible presencia de impurezas detectables; no se detectaron impurezas en ninguno de los solventes.

Se prepararon soluciones de Vitamina D<sub>2</sub> a concentración de 10 mg/ml, en cada uno de los solventes. De estas soluciones se tomaron muestras de 2 microlitros para ser inyectadas al cromatógrafo, en las condiciones preestablecidas para el sistema cromatográfico.

Las soluciones de Vitamina D<sub>2</sub> preparadas, fueron divididas para su conservación, en diversos sistemas en los cuales se varió el tipo de envase, sustitución de la atmósfera normal (aire) por un gas y la temperatura (ver tabla No. 2).

T A B L A No. 2

SISTEMA	TIPO DE ENVASE	ATMOSFERA (GAS)	TEMPERATURA
1	VIDRIO CLARO	OXIGENO	25 °C
2	VIDRIO CLARO	OXIGENO	4 °C
* 3	VIDRIO CLARO	NITROGENO	25 °C
* 4	VIDRIO CLARO	NITROGENO	4 °C
5	VIDRIO AMBAR	OXIGENO	25 °C
6	VIDRIO AMBAR	OXIGENO	4 °C
* 7	VIDRIO AMBAR	NITROGENO	25 °C
* 8	VIDRIO AMBAR	NITROGENO	4 °C

\* Para las soluciones de Vitamina D<sub>2</sub> en benceno y cloroformo, solo se ensayaron estos sistemas (3,4,7y8), pues se observó que la descomposición de la vitamina en estos solventes en atmósfera de oxígeno, es sumamente acelerada; en cambio se ensayó el sistema No. 9 :

SISTEMA	TIPO DE ENVASE	ATMOSFERA	TEMPERATURA
9	VIDRIO CLARO	NORMAL (AIRE)	25 °C

Conservación.- Las soluciones se conservaron en envases herméticamente cerrados con tapon de hule y retapa de aluminio, en las condiciones descritas.

Toma de Muestra.-

Las muestras se tomaron al momento de correr su correspondiente cromatograma, los envases se abrían, y tomada la muestra de solución de Vitamina D<sub>2</sub>, se colocaban a las condiciones descritas para cada sistema.

Los cromatogramas se desarrollaron periódicamente a intervalos de tiempo convenientes, de acuerdo al orden numérico de los sistemas.

Se observó que conforme avanza la descomposición de la Vitamina D<sub>2</sub>, aparecen nuevos picos cromatográficos correspondientes a los productos de descomposición de la vitamina, ( fig.12 ), además se van incrementando en tamaño y número conforme el tiempo avanza, (fig. 13).

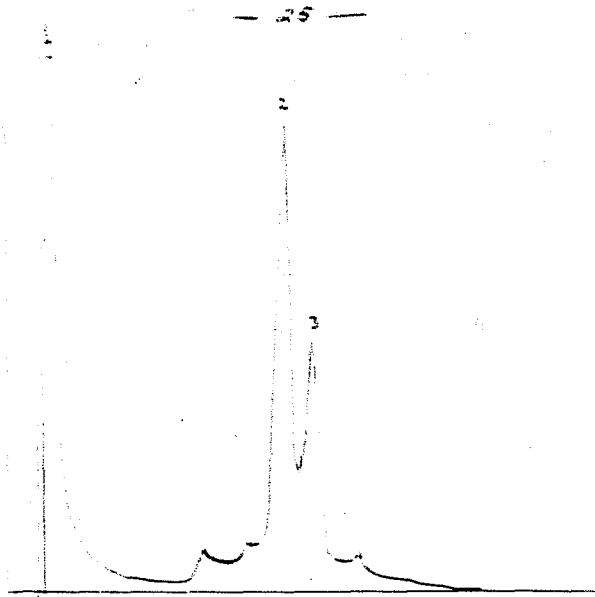


FIG 22

- 1 = 2000000
- 2 = 4000000
- 3 = 8000000

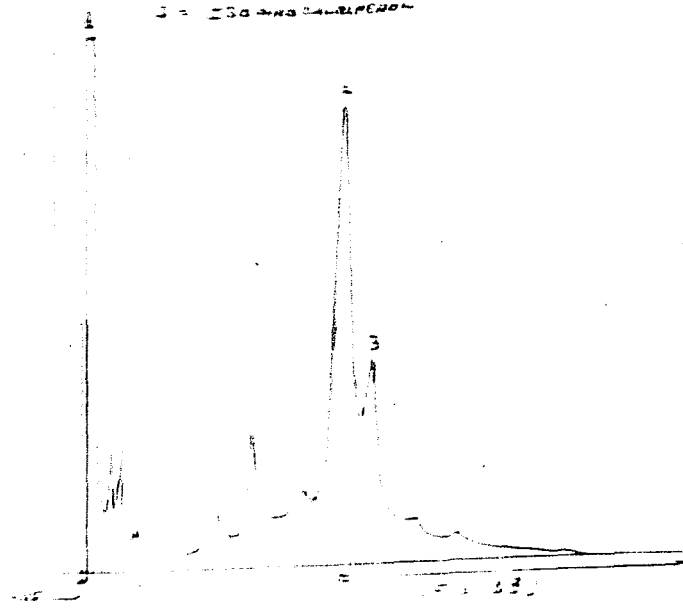


FIG 23



Integración de Área.- El cálculo de área se efectuó tomando como área total ( $\Sigma A$ ), las correspondientes a los picos de la Vitamina  $D_2$  y sus productos de descomposición. Para la integración de área de los picos, en las tres partes del estudio (A, B y C), se usó el método:

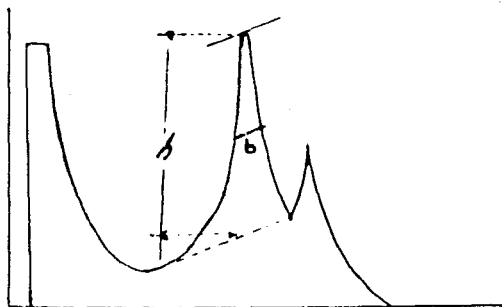
$$S = h \cdot b$$

S = Área

h = altura

b = ancho a la 1/2 de la altura

Este método resultó ser el más conveniente, en función de las características de los picos obtenidos (12,24,26).



- FIG. 14 -

Determinación de Orden de Reacción.- Se hizo por método gráfico (valores de concentración, log concentración y recíproco de concentración, contra valores de tiempo; para cinética de orden cero, primer y segundo orden respectivamente).

B) Efecto de la Temperatura.- Esta parte tiene como fin observar la estabilidad de la Vitamina D<sub>2</sub> a temperatura de 25 °C, que corresponde aproximadamente a la temperatura ambiental.

Debido a que la Vitamina D<sub>2</sub> presenta marcada tendencia a la descomposición, se juzgó que no era conveniente realizar un estudio acelerado, ya que este tipo de estudio es aplicable a aquellos compuestos que muestran cierta estabilidad a condiciones ambientales de temperatura.

Desarrollo.-

La Vitamina D<sub>2</sub> empleada, se secó durante 1 hora en estufa de vacío a 60 °C, su punto de fusión fué 114 °C (determinado experimentalmente). Durante el tiempo del estudio, la Vitamina D<sub>2</sub> se conservó en envase de vidrio claro, descubierto y expuesto en estufa a 25 °C .

Períodicamente se prepararon soluciones clorofórmicas de esta vitamina, a concentración de 10 mg/ml; a estas soluciones se les desarrolló su respectivo cromatograma, inyectando 2 microlitros de solución, en las condiciones establecidas para el cromatógrafo.

C) Efecto en un Producto Farmacéutico.-

El objetivo que se persigue en esta parte del estudio, es observar la influencia de un sistema heterogéneo sobre la Vitamina D<sub>2</sub> . El producto en cuestión es una suspensión coloidal que responde a la siguiente fórmula:

Cada 100 ml contienen:

Suspensión coloidal de fosfato tricálcico al 5% .....	18 ml
Vitamina D <sub>2</sub> .....	0.0000825 g
Monolaurato de sorbitán polioxietileno .....	3.0 g
Hidroquinona .....	0.000165 g
Vaselina líquida .....	2.0 g
Aceite de ajonjolí .....	2.0 g
Vehículo acuoso aromatizado : c.b.p. ....	100 ml

La concentración de Vitamina D<sub>2</sub> se aumentó - - -  
10,000 veces con respecto a la original ( con lo cual la concen-  
tración fué de 8.25 mg/ml ).

Desarrollo.- Se prepararon 100 ml de esta suspensión. Se extrajo la Vitamina D<sub>2</sub> con cloroformo G.A., 5ml de suspensión se agitaban con 5 ml de cloroformo durante 15 minutos en embudo de separación, se separaba la fase clorofórmica y de aquí se tomaba la muestra para el análisis, inyectando 2 microlitros al cromatógrafo, a las condiciones establecidas para el mismo.

El producto preparado se conservó a 25 °C , en envase de vidrio claro. Los análisis se hicieron periódicamente preparando la muestra en la forma descrita.

CAPITULO IV.-

R E S U L T A D O S

Los resultados se exponen de acuerdo al orden seguido en la parte experimental. Se incluyen comentarios relativos a los resultados.

4) Respecto a la influencia de solventes orgánicos sobre la Vitamina D<sub>2</sub>, el orden de reacción obtenido al graficar los respectivos valores, para todos los casos fué de primer orden.


En la tabla No. 3 se muestran los resultados obtenidos.

K = Constante de Velocidad de Reacción

t<sub>1/2</sub> = Tiempo de Vida Media

t<sub>0.75</sub> = Tiempo necesario para llegar al 85 % de la concentración original

T A B L A No. 3

SISTEMA No.	SOLVENTE	K (dias <sup>-1</sup> )	t <sub>1/2</sub> (dias)	t <sub>85</sub> (dias)
1	CH <sub>3</sub> -OH	3.94 X 10 <sup>-3</sup>	175.9	41.1
2	" "	2.20 X 10 <sup>-3</sup>	315.0	81.0
3	" "	1.96 X 10 <sup>-3</sup>	353.6	82.6
4	" "	1.23 X 10 <sup>-3</sup>	563.4	131.7
5	" "	1.46 X 10 <sup>-3</sup>	474.7	110.9
6	" "	1.10 X 10 <sup>-3</sup>	630.0	147.3
7	" "	0.86 X 10 <sup>-3</sup>	805.8	188.4
8	" "	0.54 X 10 <sup>-3</sup>	1283.3	300.0
1	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	4.11 X 10 <sup>-3</sup>	168.6	39.4
2	" "	2.52 X 10 <sup>-3</sup>	275.0	64.3
3	" "	2.38 X 10 <sup>-3</sup>	291.2	68.1
4	" "	1.28 X 10 <sup>-3</sup>	541.4	126.6
5	" "	1.57 X 10 <sup>-3</sup>	441.4	103.2
6	" "	1.16 X 10 <sup>-3</sup>	597.4	139.7
7	" "	0.91 X 10 <sup>-3</sup>	761.5	178.0
8	" "	0.66 X 10 <sup>-3</sup>	1050.0	245.4
1	CH <sub>3</sub> -CC-CH <sub>3</sub>	4.59 X 10 <sup>-3</sup>	150.9	35.3
2	" "	3.97 X 10 <sup>-3</sup>	174.5	40.8
3	" "	2.80 X 10 <sup>-3</sup>	247.5	57.9
4	" "	1.32 X 10 <sup>-3</sup>	525.0	122.7
5	" "	2.83 X 10 <sup>-3</sup>	244.9	57.2
6	" "	1.82 X 10 <sup>-3</sup>	380.8	89.0
7	" "	1.67 X 10 <sup>-3</sup>	414.9	97.0
8	" "	0.95 X 10 <sup>-3</sup>	729.5	170.5
3		3.51 X 10 <sup>-3</sup>	197.4	46.1
4		1.51 X 10 <sup>-3</sup>	458.9	107.3
7		1.70 X 10 <sup>-3</sup>	407.6	95.3
8		1.13 X 10 <sup>-3</sup>	613.2	143.4
3	CCl <sub>4</sub>	12.01 X 10 <sup>-3</sup>	57.7	13.5
4		4.06 X 10 <sup>-3</sup>	170.7	39.9
7		5.58 X 10 <sup>-3</sup>	124.2	29.0
8		3.34 X 10 <sup>-3</sup>	207.5	48.5

La gráfica No. 2, muestra la descomposición de la Vitamina D<sub>2</sub> en metanol, que en términos generales puede considerarse representativa del comportamiento de esta vitamina en los diferentes solventes usados, en función de los sistemas preparados - (ver tabla No. 2).

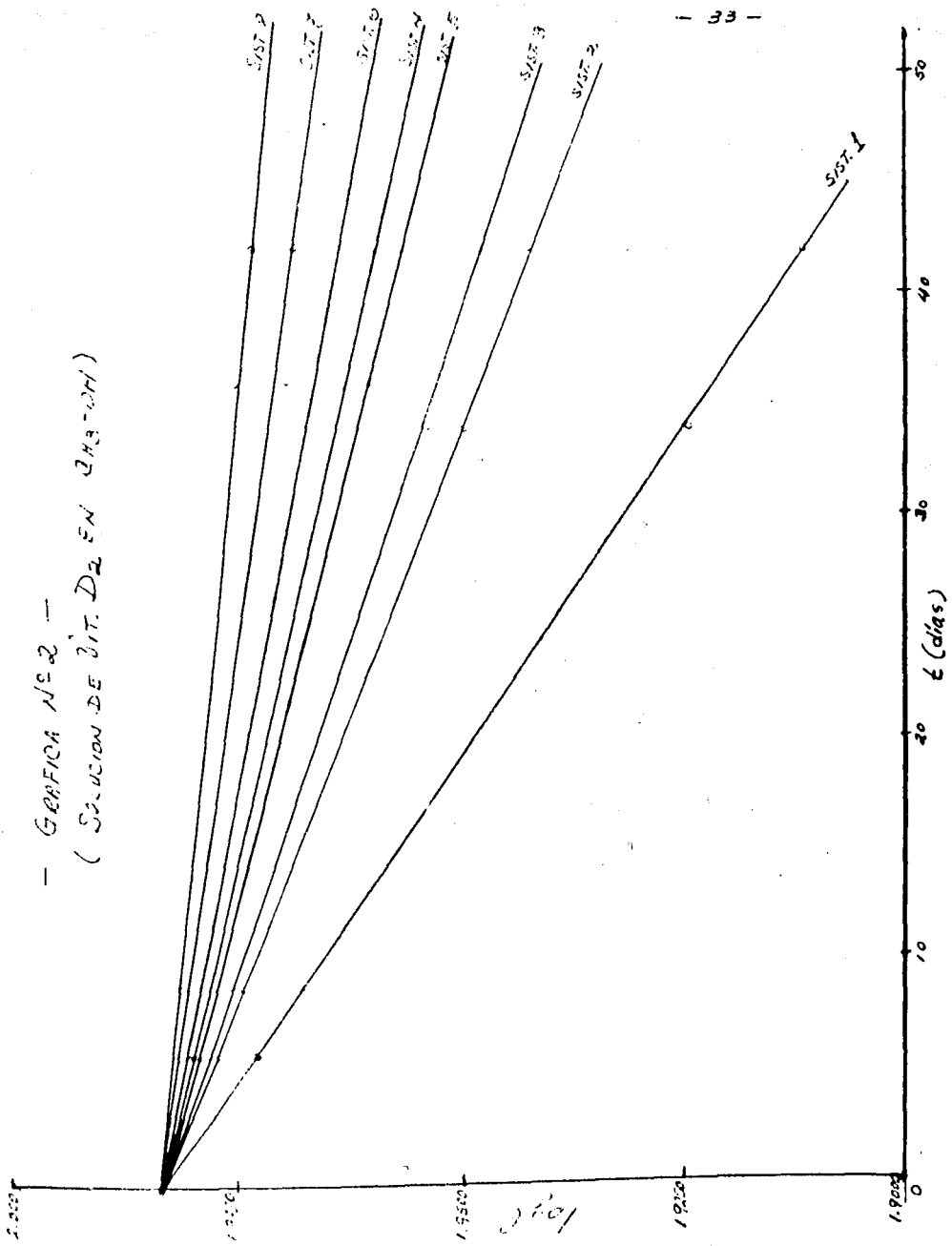
En la tabla No. 4 se indica una relación comparativa de la descomposición de la vitamina en los solventes, para un mismo sistema. Basándonos en los valores de "K" (Constante de Velocidad de Reacción), se observa que la descomposición aumenta de acuerdo con el orden siguiente: En metanol - etanol - acetona - benceno - cloroformo; este mismo orden se conserva en todos los sistemas.

La influencia que ejercen factores tales como: luz, atmósfera y temperatura sobre la velocidad de reacción, se resume en la tabla No. 5. En esta tabla se muestra que cuando 2 de los factores se conservan constantes, el otro factor influye decisivamente sobre la velocidad de reacción, así por ejemplo, para la influencia de la luz, notamos que el sistema 1 corresponde al 5; el 2 al 6, el 3 al 7 y el 4 al 8 en cuanto a condiciones de atmósfera y temperatura; sin embargo el tipo de envase varía: Para los sistemas 1, 2, 3 y 4 el envase es de vidrio claro, mientras que en los sistemas 5, 6, 7 y 8, el envase es de vidrio ámbar; obviamente el segundo tipo de envase ofrece mayor protección contra la acción de la energía luminosa. En todos los casos se observa que la constante de velocidad de reacción "K", es mayor cuando no se protegió la solución de las radiaciones luminosas (sistemas 1, 2, 3 y 4).

De la misma manera se relacionan los sistemas, de acuerdo a su similitud de condiciones en cuanto a 2 de los factores introducidos; haciendo variar el tercero, a fin de dilucidar - -


- - - la influencia de atmósfera y temperatura. Se observa claramente que el oxígeno incrementa la velocidad de reacción, en comparación con el uso de atmósfera inerte, en este caso nitrógeno; así mismo la elevación de la temperatura aumenta la velocidad de reacción. Las gráficas 3, 4 y 5 dan una idea de lo descrito anteriormente.

- GRÁFICA N° 2 -  
 ( SOLUCION DE VIT. D<sub>2</sub> EN QH<sub>3</sub>-OH )





T A B L A No. 4


S O L V E N T E S					
	$\text{CH}_3\text{-CH}$	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}$	$\text{CH}_3\text{-CC-CH}_3$		$\text{CHCl}_3$
	K (días <sup>-1</sup> )	K (días <sup>-1</sup> )	K (días <sup>-1</sup> )	K (días <sup>-1</sup> )	K (días <sup>-1</sup> )
Sistema No. 1	$3.94 \times 10^{-3}$	$4.11 \times 10^{-3}$	$4.59 \times 10^{-3}$	-----	-----
" 2	$2.25 \times 10^{-3}$	$2.52 \times 10^{-3}$	$3.97 \times 10^{-3}$	-----	-----
" 3	$1.90 \times 10^{-3}$	$2.38 \times 10^{-3}$	$2.80 \times 10^{-3}$	$3.51 \times 10^{-3}$	$12.01 \times 10^{-3}$
" 4	$1.23 \times 10^{-3}$	$1.28 \times 10^{-3}$	$1.32 \times 10^{-3}$	$1.51 \times 10^{-3}$	$4.06 \times 10^{-3}$
" 5	$1.46 \times 10^{-3}$	$1.57 \times 10^{-3}$	$2.83 \times 10^{-3}$	-----	-----
" 6	$1.10 \times 10^{-3}$	$1.16 \times 10^{-3}$	$1.82 \times 10^{-3}$	-----	-----
" 7	$0.86 \times 10^{-3}$	$0.91 \times 10^{-3}$	$1.67 \times 10^{-3}$	$1.70 \times 10^{-3}$	$5.58 \times 10^{-3}$
" 8	$0.54 \times 10^{-3}$	$0.66 \times 10^{-3}$	$0.95 \times 10^{-3}$	$1.13 \times 10^{-3}$	$3.34 \times 10^{-3}$

K = Constante de velocidad de reacción.

Tabla que muestra comparativamente la descomposición de la vitamina D<sub>2</sub> en los distintos solventes ensayados.

- 34 -

T A B L A No. 5

Conc. de Benzol en:	EFECTO DE LA LUZ				EFECTO DEL GAS				EFECTO DE LA TEMPERATURA					
	Gas		Cte. (K) de Vel. para		T.E.		Cte. (K) de Vel. para		T.E.		Cte. (K) de Vel. para			
			25°C	4°C			25°C	4°C			25°C	4°C		
C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	O <sub>2</sub>	Vid.	0.00194	0.00146	25°C	V. Claro	0.00394	0.00190	O <sub>2</sub>	Vid.	0.00394	0.00226		
			0.00220	0.00116	4°C	V. Claro	0.00220	0.00123			N <sub>2</sub>	V. Claro	0.00175	0.00143
			0.00194	0.00090	25°C	V. Ambar	0.00146	0.00066			O <sub>2</sub>	V. Ambar	0.00146	0.00110
			0.00123	0.00054	4°C	V. Ambar	0.00110	0.00054			N <sub>2</sub>	V. Ambar	0.00075	0.00054
CH <sub>2</sub> =C=C=CH	O <sub>2</sub>	Vid.	0.00411	0.00157	25°C	V. Claro	0.00411	0.00236	O <sub>2</sub>	Vid.	0.00411	0.00252		
			0.00252	0.00116	4°C	V. Claro	0.00252	0.00128			N <sub>2</sub>	V. Claro	0.00238	0.00128
			0.00252	0.00091	25°C	V. Ambar	0.00157	0.00091			O <sub>2</sub>	V. Ambar	0.00157	0.00115
			0.00128	0.00056	4°C	V. Ambar	0.00116	0.00056			N <sub>2</sub>	V. Ambar	0.00091	0.00056
CH <sub>2</sub> =CC=CH <sub>3</sub>	O <sub>2</sub>	Vid.	0.00459	0.00213	25°C	V. Claro	0.00459	0.00280	O <sub>2</sub>	Vid.	0.00459	0.00397		
			0.00280	0.00182	4°C	V. Claro	0.00397	0.00132			N <sub>2</sub>	V. Claro	0.00280	0.00132
			0.00280	0.00167	25°C	V. Ambar	0.00223	0.00167			O <sub>2</sub>	V. Ambar	0.00223	0.00182
			0.00132	0.00095	4°C	V. Ambar	0.00182	0.00095			N <sub>2</sub>	V. Ambar	0.00167	0.00095
	N <sub>2</sub>	Vid.	0.00351	0.00170	-----				N <sub>2</sub>	Vid.	0.00351	0.00151		
			0.00191	0.00113	-----						N <sub>2</sub>	V. Ambar	0.00170	0.00113
CHCl <sub>3</sub>	N <sub>2</sub>	Vid.	0.01261	0.00558	-----				N <sub>2</sub>	Vid.	0.01261	0.00406		
			0.00406	0.00334	-----						N <sub>2</sub>	V. Ambar	0.00558	0.00334

K = Constante de Velocidad de Reacción (en días<sup>-1</sup>)

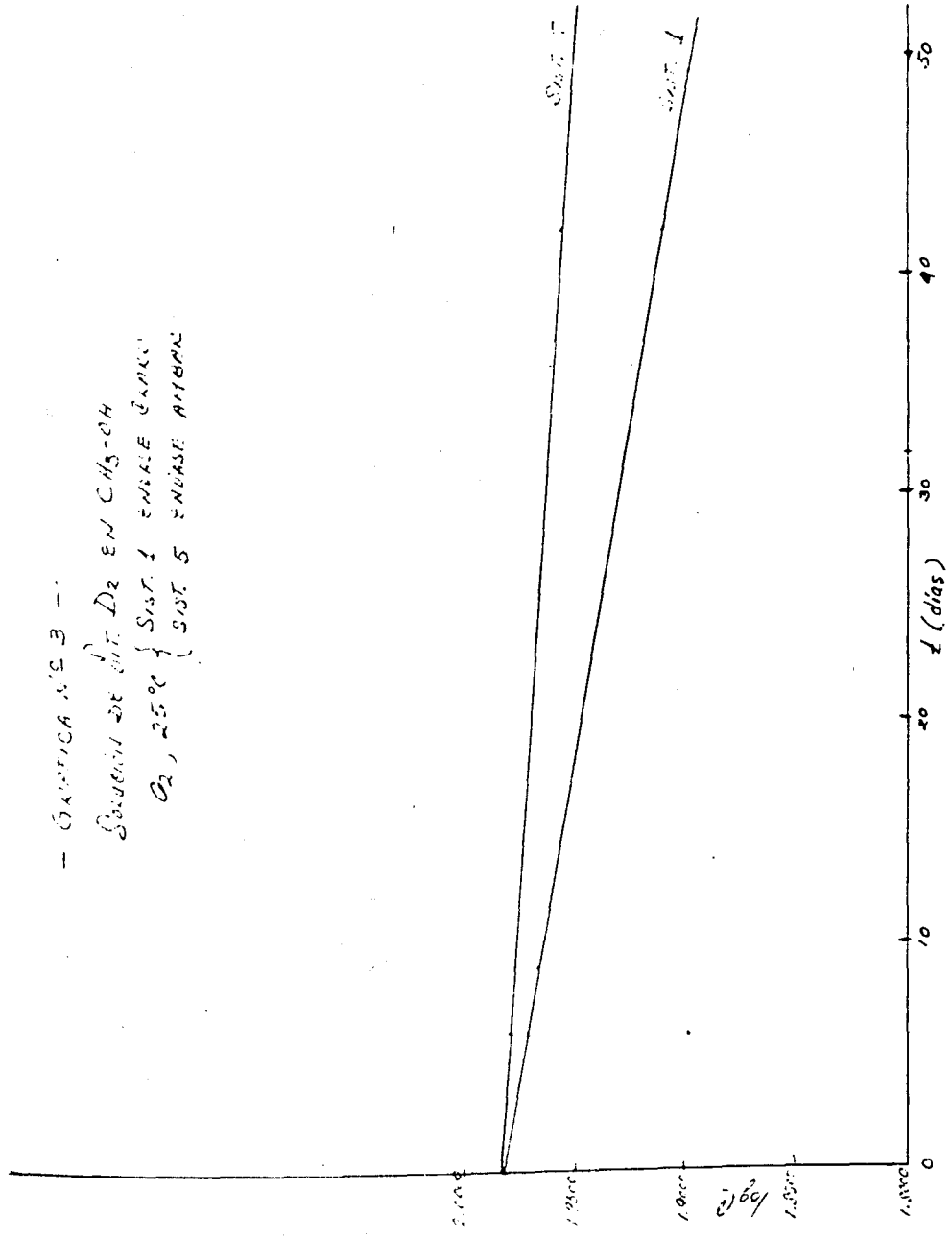
t = Temperatura (en °C)

Vid., V = Vidrio

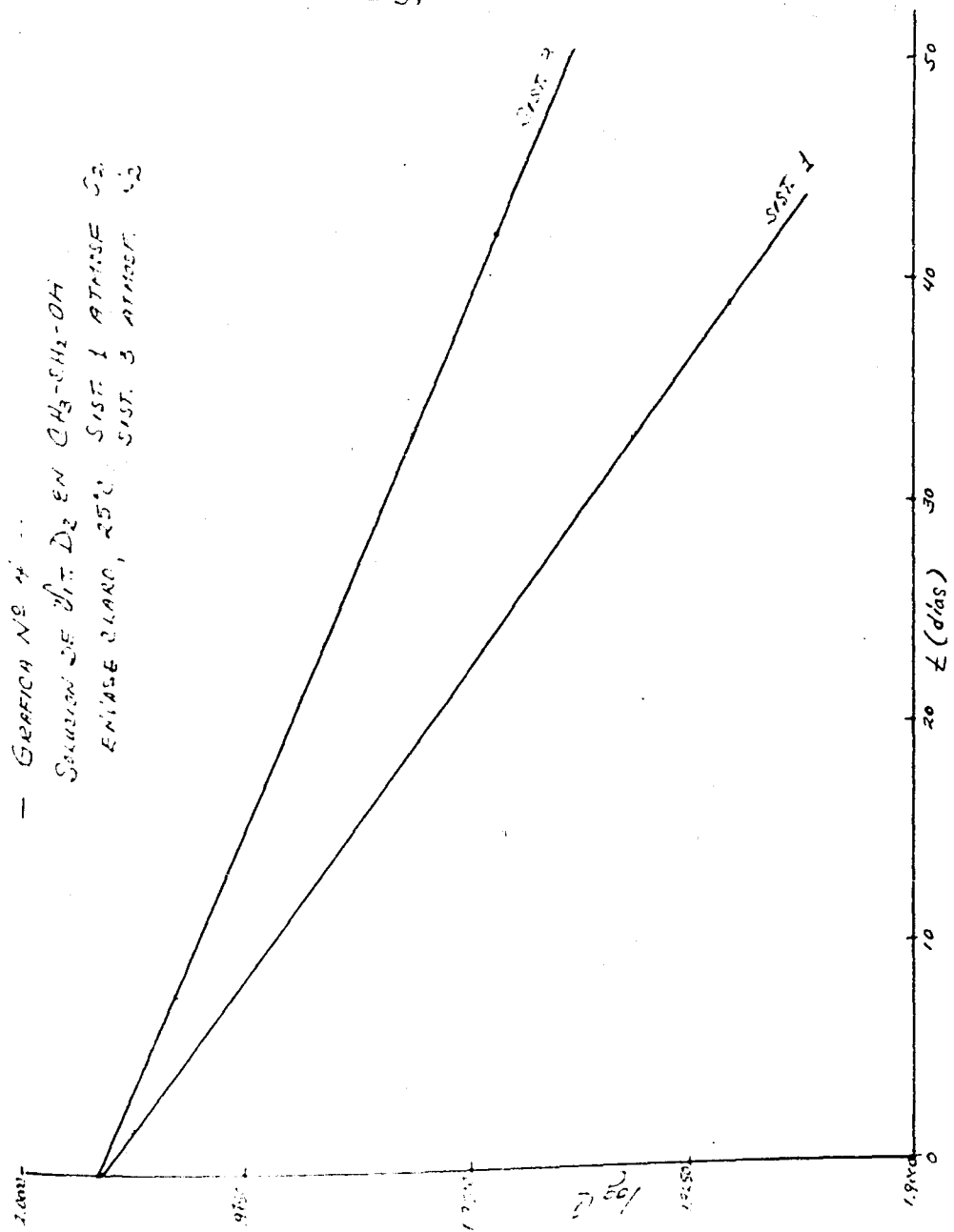
T.E. = Tipo de Envase

Vel. = Velocidad

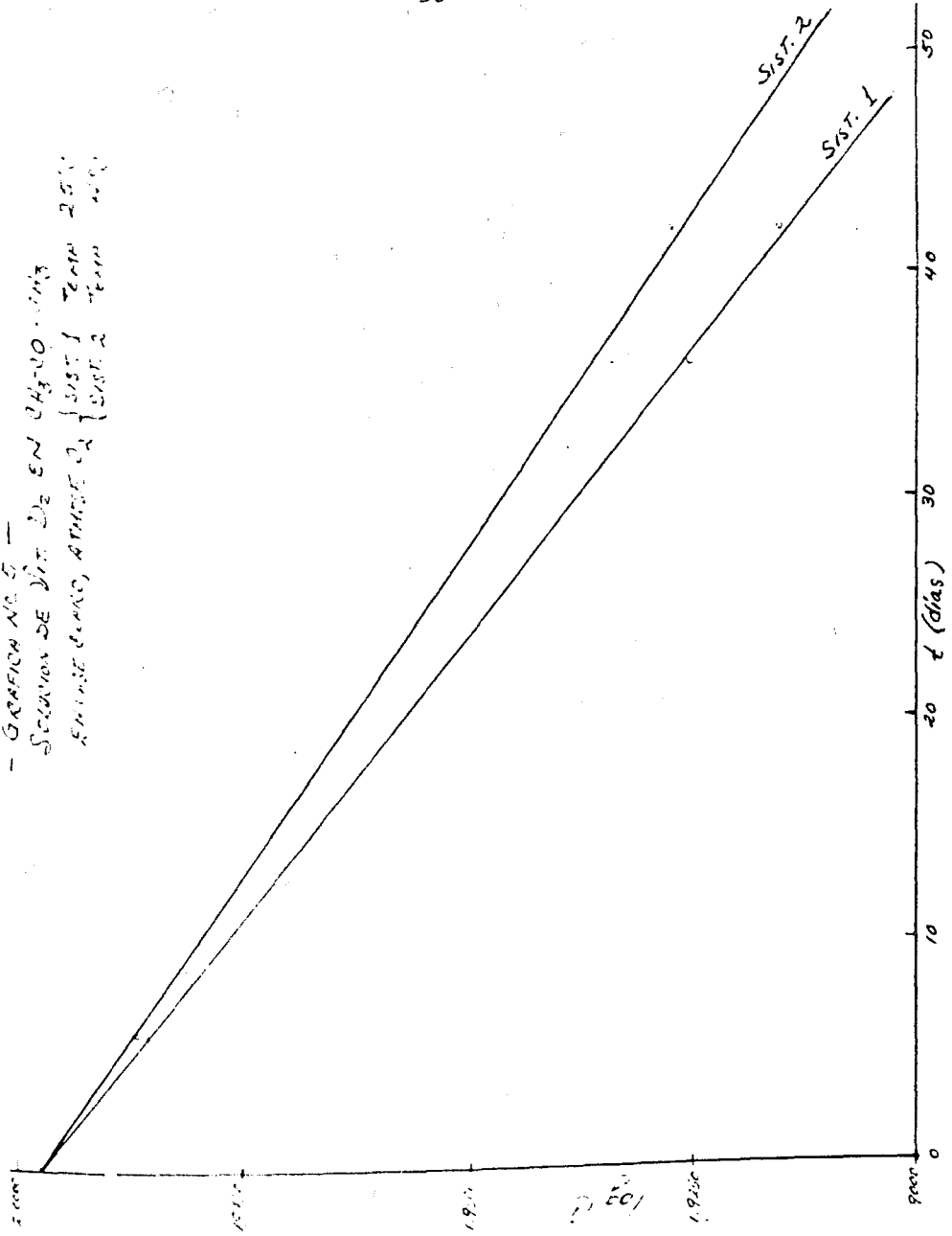
- OXIDACION N.º 3 -  
Solución de  $\text{O}_2$  en  $\text{CH}_3\text{-OH}$   
 $\text{O}_2$ , 25°C { SIST. 1 FASE LIQUIDA  
                  { SIST. 5 FASES AQUEOSAS



- GRAFICA N.º 14 -  
SOLUCION DE VIT. D<sub>2</sub> EN CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OH  
ENIASE CLARO, 25°C. SIST. 1 ATINSE 52.  
SIST. 3 ATINSE 52



- GRAFICA NO 5 -  
SOLUÇAO DE VIT D<sub>2</sub> EM 24310...  
EM UNIDADE DE VIT D<sub>2</sub> EM 24310...  
SIST. 1 TEAM 2500  
SIST. 2 TEAM 4000




Por lo que respecta al sistema No. 9 para soluciones de Vitamina D<sub>2</sub> en benceno y cloroformo, los resultados obtenidos muestran que la descomposición de la vitamina en estos solventes, es bastante acelerada a las condiciones de atmósfera normal (aire), exposición a la energía luminosa y temperatura de 25 °C .

El orden de reacción obtenido para ambos casos fué de primer orden (gráfica No.6); los valores de "K" y t<sub>1/2</sub> se dan en la tabla No. 5.

El orden de polaridad de algunos compuestos y solventes comunmente usados, según Martin (21), es el siguiente:

<u>COMPUESTO</u>	CONSTANTE DIELECTRICA ( $\epsilon$ )	ORDEN DECRECIENTE DE POLARIDAD
1.- Agua .....	80	↓
2.- Glicoles .....	50	
3.- Alcoholes Metílico y Etilico .....	30	
4.- Aldehidos, Cetonas, Alcoholes superiores, Eteres, Esteres y Oxidos.	20	
5.- Hexano, Benceno, tetracloruro de Carbono, Eter Etilico, Eter de Petroleo, Aceites Minerales, y Aceites Vegetales .....	5	

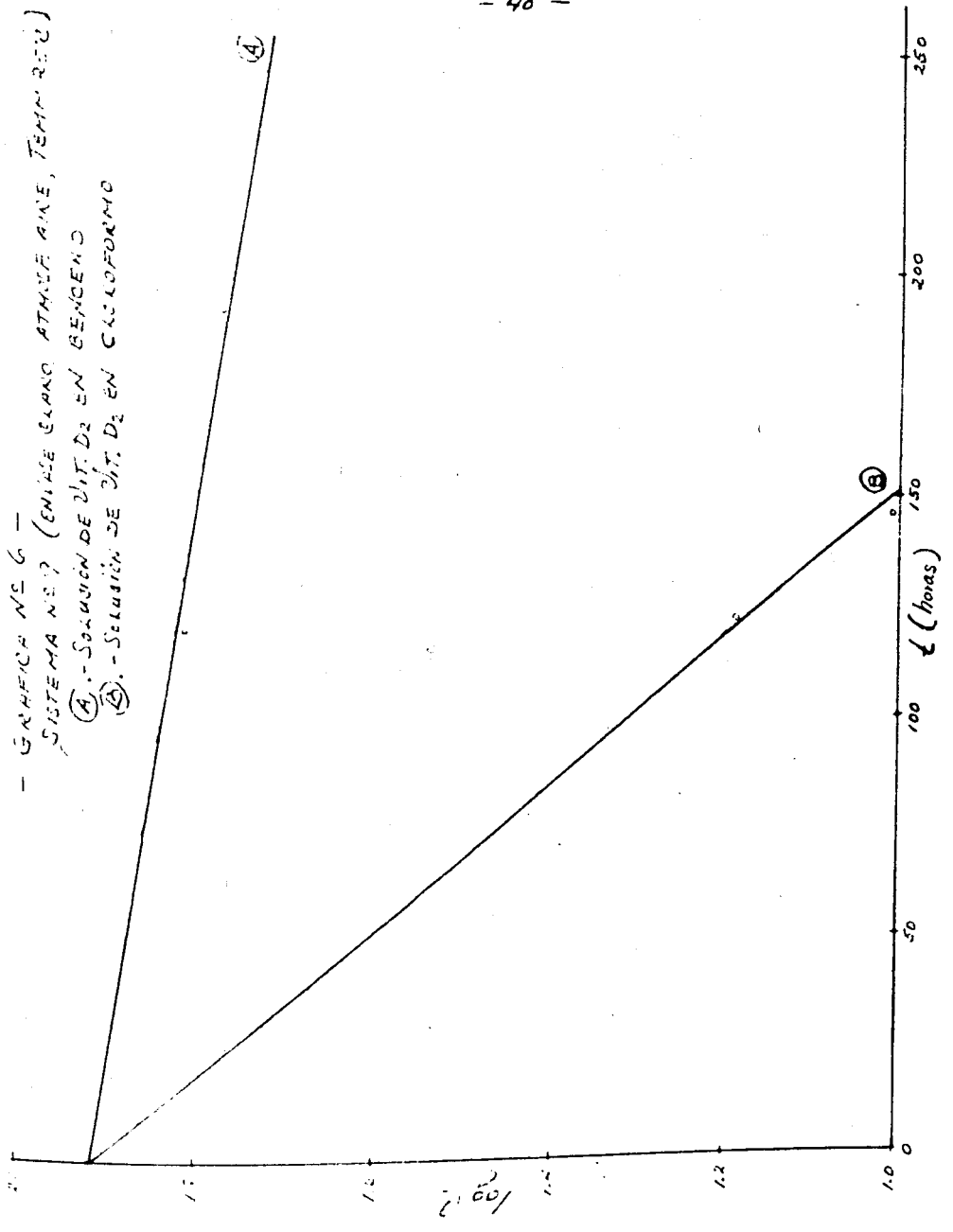
COMPUESTO	( $\epsilon$ )	$\mu \times 10^{18}$ ues
CH <sub>3</sub> -OH	33.6	1.70
CH <sub>3</sub> -Cn <sub>2</sub> -OH	25.1	1.69
CH <sub>3</sub> -CO-CH <sub>3</sub>	21.3	2.09
CHCl <sub>3</sub>	4.7	1.02
	2.3	0.0

$\epsilon$  = Constante Dieléctrica

$\mu$  = Momento Dipolo (en Fase Gasosa)

- GRÁFICA N.º 6 -  
SISTEMA N.º 7 (ENHISE CLARO ATMOSFERA, TEMPERATURA)

- (A) - SOLUCIÓN DE VIT. D<sub>2</sub> EN BENCENO
- (B) - SOLUCIÓN DE VIT. D<sub>2</sub> EN CICLOFORMO



I A S I A No. 6

Sistema No. (1)

Solución de Vitamina D<sub>2</sub> en Benceno

Tiempo (hs)	Concentración (%)	log C	K (hs <sup>-1</sup> )	t <sub>1/2</sub> (hs)
0	81.4	1.9104		
21.5	78.3	1.8940		
51.5	68.9	1.8379	1.75 x 10 <sup>-3</sup>	396
121.5	67.4	1.8195		
192.5	58.1	1.7640		

Sistema No. (2)

Solución de Vitamina D<sub>2</sub> en Cloroformo

Tiempo (hs)	Concentración (%)	log C	K (hs <sup>-1</sup> )	t <sub>1/2</sub> (hs)
0	82.9	1.9186		
21.5	81.8	1.9097		
51.5	71.7	1.8363	13.7 x 10 <sup>-3</sup>	50.6
121.5	70.4	1.8375		
146.5	66.5	1.8212		



B) Respecto a la estabilidad de la Vitamina D<sub>2</sub> en seco, conservada en condiciones de atmósfera normal (aire), en envase de vidrio claro y temperatura de 25 °C, los resultados fueron los siguientes:

Se obtuvo reacción de primer orden después de graficar los datos y determinar la tendencia de los puntos a situarse en línea recta (correlación), dando la pendiente real de la recta (gráfica No. 7).

La relación de datos y su análisis estadístico de correlación, se da en la tablas 7 y 8 .

T A B L A N O. 7

Tiempo (días)	C (Concentración) (%)	log C
0	99.5	1.9978
4	95.7	1.9809
22	80.4	1.9053
37	69.6	1.8439
54	59.8	1.7767

- GRAFICA N° 7 -

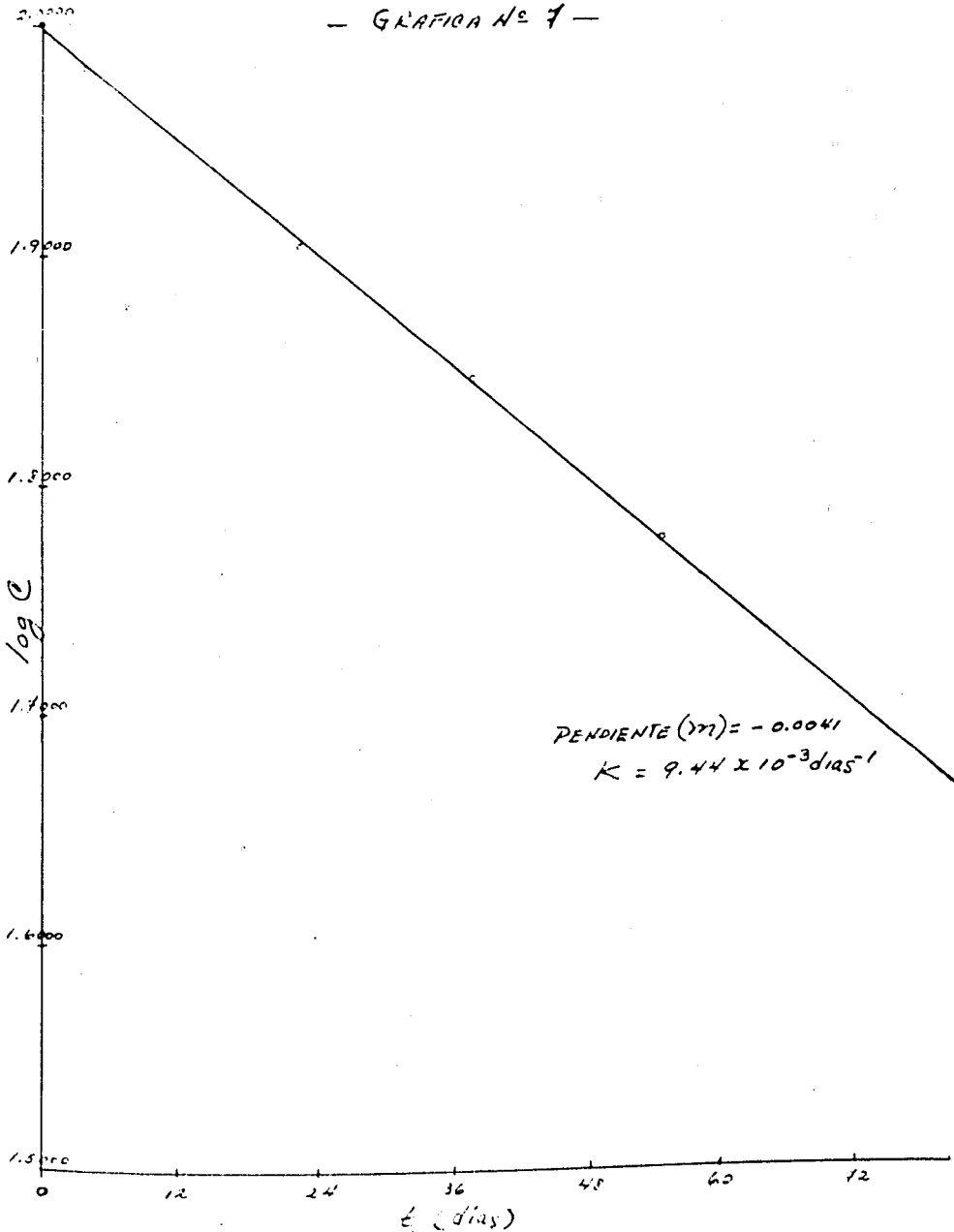


TABLA N° 8

n	x	dx	dx <sup>2</sup>	y	dy	dy <sup>2</sup>	dx·dy
1	0	23.4	547.56	1.9970	0.0909	0.00938961	2.26746
2	4	19.4	376.36	1.9809	0.0800	0.00640000	1.55200
3	22	1.4	1.96	1.9033	0.0044	0.00001936	0.00616
4	37	13.6	184.96	1.8439	0.0570	0.00324900	0.77520
5	54	30.6	936.36	1.7767	0.1242	0.01542564	3.80052
117	88.4	2047.20	9.5046	0.3625	0.03448361	8.40134	

n = no. de determinaciones

x = Tiempo (días)

dx = diferencia con respecto al valor medio de x

dx<sup>2</sup> = Cuadrado de las diferencias

y = Valor logarítmico de las concentraciones

dy = Diferencia con respecto al valor medio de y

dy<sup>2</sup> = Cuadrado de las diferencias

$\bar{x}$  = Valor medio de x

$\bar{y}$  = Valor medio de y

$$\bar{x} = \frac{117}{5} = 23.4$$

$$\bar{y} = \frac{9.5046}{5} = 1.9009$$

Correlación =  $r_s$

$$r_s = \frac{\sum (dx \cdot dy)}{\sqrt{\sum dx^2 \cdot \sum dy^2}}$$

$$r_s = 0.999$$

$$\sum (dx \cdot dy) = 8.40134$$

$$\sum dx^2 \cdot \sum dy^2 = 70.594864$$

$$\sqrt{\sum dx^2 \cdot \sum dy^2} = 8.40207$$

$$N = 5$$

$$\sum dx^2 = 2047.2$$

(G.L.) Grados de Libertad =  $N-2$

(G.L.) = 3

$r_t$  : para 1 % 0.959

" 5 % 0.376

$$r_e > r_t$$

$r_e$  es mayor que  $r_t$ , por lo tanto si existe Correlación.

(m) Pendiente de la recta:

$$m = \frac{\sum (dx \cdot dy)}{\sum dx^2}$$

$$m = \frac{8.40134}{2047.2} = 0.0041$$

Cálculo de (k) Constante de Velocidad de Reacción, y ( $t_{1/2}$ )

Tiempo de Vida Media:

$$-m = -\frac{k}{2.303}$$

$$k = (2.303)(m)$$

$$k = (2.303)(0.0041)$$

$$k = \underline{9.44 \times 10^{-3} \text{ días}^{-1}}$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{9.44 \times 10^{-3} \text{ días}^{-1}}$$

$$\underline{t_{1/2} = 73.4 \text{ días}}$$

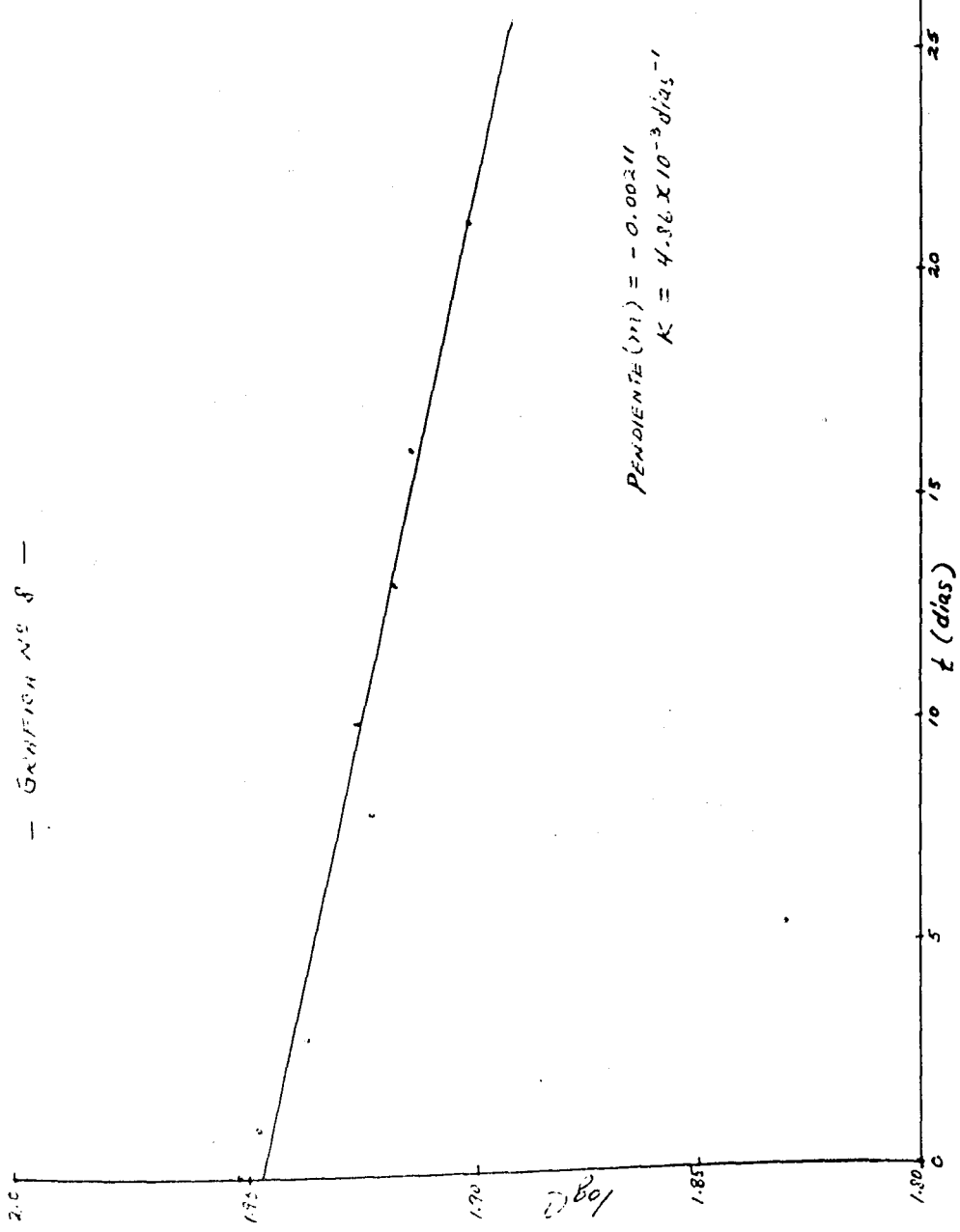
C) El orden de reacción obtenido en esta parte del estudio, fué igualmente de primer orden (gráfica No. 6) . Igualmente se determinó la correlación de los puntos, la pendiente real de la recta, la constante de velocidad de reacción y el tiempo de vida media; los datos están dados en las tablas 9 y 10 .

T A B L A No. 9

Tiempo (días)	(C) Concentración (%)	log C
0	89.6	1.9523
1	88.7	1.9479
3	86.4	1.9365
8	83.6	1.9222
10	84.4	1.9263
13	82.7	1.9175
16	82.1	1.9143
21	80.7	1.9069

- GRABEIGN N° 8 -

- 47 -



PENDIENTE (m) = -0.00211  
 $K = 4.96 \times 10^{-3} \text{ dias}^{-1}$

200

T A B L A No. 10

N	x	dx	dx <sup>2</sup>	y	dy	dy <sup>2</sup>	dx.dy
1	0	9	81	1.9223	0.0243	0.00059049	0.2187
2	1	8	64	1.9479	0.0199	0.00039601	0.1592
3	3	6	36	1.9365	0.0085	0.00007225	0.0510
4	8	1	1	1.9222	0.0078	0.00003364	0.0058
5	10	1	1	1.9263	0.0017	0.00000289	0.0017
6	13	4	16	1.9175	0.0105	0.00011025	0.0420
7	16	7	49	1.9143	0.0137	0.00018796	0.0959
8	21	12	144	1.9069	0.0211	0.00044521	0.2532
72	48	392	15.4239	0.1075	0.00183870	0.8275	

$$\bar{x} = \frac{72}{8} = 9$$

$$\bar{y} = \frac{15.4239}{8} = 1.9280$$

Correlación =  $r_e$

$$r_e = \frac{\sum (dx \cdot dy)}{\sqrt{\sum dx^2 \cdot \sum dy^2}}$$

$$r_e = \frac{0.8275}{0.8489} = 0.9748$$

(G.L.) Grados de libertad = N-2

(G.L.) = 6

$r_t$  para: 1 % 0.934

2 % 0.707

$$r_e > r_t$$

$$\sum (dx \cdot dy) = 0.8275$$

$$\sum dx^2 \cdot \sum dy^2 = 0.7201704$$

$$\sqrt{\sum dx^2 \cdot \sum dy^2} = 0.8489$$

$$N = 8$$

$$\sum dx^2 = 392$$

$r^2$  de mayor que 0,1 por lo tanto se existe correlación.

El coeficiente de la recta:

$$n = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{\sum x_i^2}$$

$$n = \frac{0.1275}{392}$$

Cálculo de la Constante de Velocidad de Reacción,  $k$  (d<sup>-1</sup>)

Tiempo de vida media:

$$-k = - \frac{K}{2.303}$$

$$k = (2.303)(k)$$

$$k = (2.303)(0.00211)$$

$$k = 4.86 \times 10^{-3} \text{ días}^{-1}$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{4.86 \times 10^{-3} \text{ días}^{-1}}$$

$$t_{1/2} = 142.5 \text{ días}$$



CAPITULO V.-

C O N C L U S I O N E S

Como corolario a los resultados obtenidos en este estudio, se pueden hacer las siguientes consideraciones:

1).- Los factores: Oxidación, Luz y Temperatura, influyen aumentando la velocidad de descomposición de la Vitamina D<sub>2</sub> ; por lo tanto se confirma la conveniencia del uso de medidas de protección, tales como: antioxidantes, atmósfera inerte (vacío ó nitrógeno), protección contra la luz y conservación a temperaturas bajas, a fin de contrarrestar y minimizar la acción de los factores mencionados.

2).- Con respecto a los solventes, de acuerdo a los resultados obtenidos, existe una variación inversa entre la velocidad de descomposición de la Vitamina D<sub>2</sub> en estos solventes y polaridad de los mismos; es decir, a mayor polaridad del solvente, menor velocidad de descomposición de la vitamina. Sin embargo esta consideración no debe tomarse como absoluta, pues existen cantidad de factores que pueden influir en la cinética de las reacciones químicas; esto lo observamos en el caso de benceno y clorofor<sub>o</sub>, donde la velocidad de descomposición fué mayor en clorofor<sub>o</sub>, siendo éste más polar que el benceno.

CAPITULO VI.-

B I B L I O G R A F I A

- 1).- ASKEW, F. A., R.D. BOURDILLON, H.M. BRUCE, R.K. CALLOW,  
J. ST. L. PHILIP, AND T.A. WEBSTER., PROC. ROY. SOC. (LONDON)  
SER. B. 109, 408 (1932).
- 2).- BUNKER, HARRIS, MOSHER; J. AM. CHEM. SOC., 62, 505 (1940).
- 3).- BUSSE, P., Z. PHYSIC. CHEM. 214, 211 (1933)
- 4).- CANNON, W.A.  
A TEXT BOOK OF PHARMACEUTICAL ANALYSIS  
JOHN WILEY AND SONS INC.  
NEW YORK (1907).
- 5).- DRILL, V. A.  
FARMACOLOGIA MEDICA  
LA PRINSA MEDICA MEXICANA  
MEXICO (1909).
- 6).- DILL, S.F.  
THE CHEMISTRY OF THE VITAMINS  
VOL. VI  
INTERSCIENCE PUBLISHERS  
LONDON (1969).
- 7).- GLEBOURUF, E., ION EXCHANGE AND ITS APPLICATIONS, SOC. OF CHEM.  
IND., LONDON P. 34, (1955).
- 8).- HAVINGA, G., R.J. DE KUCH AND H.P. RAPPOLDT, TETRAHEDRON, 11,  
275 (1960)
- 9).- HUBER, M.  
TITRATIONS IN NONAQUEOUS SOLVENTS  
ACADEMIC PRESS  
NEW YORK (1957)
- 10).- JAMES, A.F., AND MARTIN A.J.F., BIOCHEM. J. (PROC.) 48 vi11 (1952)
- 11).- JAMES, A.F., AND MARTIN A.J.F., ANALYST 77, 915-932, (1952)
- 12).- JOURNAL OF GAS CHROMATOGRAPHY, VOL. 3, P.72, (1965)
- 13).- HENLEY AND, A.L.H., AND KENNEDY, A., V.P.C. STMP.; BUTTERWORTS,  
LONDON, P. 19 (1957)
- 14).- HENLEMAN, A.L.H., GAS CHROMATOGRAPHY, REINHOLD PUBL. CORP.,  
NEW YORK (1957)

- 15).- KIRK-OTISER  
ENCYCLOPEDIA OF CHEMICAL TECHNOLOGY  
SECOND EDITION, VOL. 18  
JOHN WILEY AND SONS, INC.  
NEW YORK (1967)
- 16).- KLINGBERG, A., AND SJERITZER, P., CHEM. ENG. SCI., 5, 258  
(1956).
- 17).- KNUDSON, B., J. BIOL. CHEM., 124, 287 (1933).
- 18).- KUSH, R., AND E.F. MÜLLER; ANGEW CHEM. 47, 145 (1934)
- 19).- LACHMAN, L., LIBERMAN, H.A., AND KARING, J.L.  
THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY  
LEA AND FEBER  
PHILADELPHIA (1970)
- 20).- LINDHOLM, A.B., PREPRINTS 1963, CHEM. ENG. SYM., AMS-  
TERDAM, MAY 13, (1963)
- 21).- MARTIN, A.M., SMITHRICK, F., AND CALSBEETA, A.  
PHYSICAL PHARMACY  
LEA AND FEBER  
2nd. EDITION  
PHILADELPHIA (1959)
- 22).- MASSEY AND DIXON  
INTRODUCTION TO STATISTICAL ANALYSIS  
MCRAW HILL BOOK CO. INC., KOGAKUSHA CO. L.T.D. TOKYO 2nd. ED.  
(1957)
- 23).- MASUJARA, T. AND B.B. MIGNOVSAV  
VITAMIN D AND ILE INTESTINAL ABSORPTION OF IRON AND COBALT,  
J. NUTRITION 60, 332-336, (1953)
- 24).- McNAIR, H.M., AND FANELLI, E.J.  
BASIC GAS CHROMATOGRAPHY  
VARIAN MICROGRAPH  
CALIFORNIA, U.S.A. (1968)
- 25).- MARCH LILL  
5TH. EDITION  
MCGRAW HILL CO., INC.  
RATONAH, N.J.  
U. S. A. (1960)
- 26).- CRON EDWIN S.  
GAS CHROMATOGRAPHY  
INTERSCIENCE PUBLISHERS  
PAG. 351  
NEW YORK (1962)
- 27).- P.P. NAIR, CORAZON BUCANA, STELLA DE LEON AND D.M. TURNER;  
GAS CHROMATOGRAPHIC STUDIES OF VITAMINS D<sub>2</sub> AND D<sub>3</sub>; ANAL. CHEM.  
37, 6, 631-6 (1965).

- (4) - ... (1992)
- (5) - ... (1993)
- (6) - ... (1994)
- (7) - ... (1995)
- (8) - ... (1996)
- (9) - ... (1997)
- (10) - ... (1998)
- (11) - ... (1999)
- (12) - ... (2000)
- (13) - ... (2001)
- (14) - ... (2002)
- (15) - ... (2003)
- (16) - ... (2004)
- (17) - ... (2005)
- (18) - ... (2006)
- (19) - ... (2007)
- (20) - ... (2008)
- (21) - ... (2009)
- (22) - ... (2010)
- (23) - ... (2011)
- (24) - ... (2012)
- (25) - ... (2013)
- (26) - ... (2014)
- (27) - ... (2015)
- (28) - ... (2016)
- (29) - ... (2017)
- (30) - ... (2018)
- (31) - ... (2019)
- (32) - ... (2020)
- (33) - ... (2021)
- (34) - ... (2022)
- (35) - ... (2023)
- (36) - ... (2024)
- (37) - ... (2025)
- (38) - ... (2026)
- (39) - ... (2027)
- (40) - ... (2028)
- (41) - ... (2029)
- (42) - ... (2030)

- 45).- WINDAUS, A.F., VON WENDER AND A. IONTRINGHAUS, ANN., 449, 188 (1932)
- 46).- ZIPFER H., \*J.A. VANDEN HEUVEL, E.C.A. HAARTI AND E.C. HORNING, J. AM. CHEM. SOC., 82, 6411-12 (1960)