

870127  
2j

# UNIVERSIDAD AUTONOMA DE GUADALAJARA

Incorporada a la Universidad Nacional Autónoma de México

---

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS



**ESTUDIO DE TOXICIDAD Y ESTABILIDAD DE UN JARABE  
POR SU CAMBIO DE ENVASE**

**TESIS PROFESIONAL**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:**

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**PRESENTA:**

**ADELA YOLANDA BUENO DURAN**

**ASESOR: Q. F. B. BEATRIZ GARCIA V.**

**GUADALAJARA, JAL. 1987**



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 está 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.

## I N D I C E

### CAPITULO I

Introducción 1

### CAPITULO II ( Generalidades) 3

Cromatografía Capa Delgada. 3

Envases de Plástico 7

Farmacología 11

Envejecimiento Acelerado 14

Orden de Reacción 14

Influencia del envase en la estabilidad  
en una forma de Dosificación. 17

Estudio de Toxicidad 19

Monografía 25

### CAPITULO III

Parte Experimental 26

Cromatografía Capa Fina 28

Estudio de Toxicidad 30

### CAPITULO IV ( Resultados)

Repetibilidad del Método 31

Reproducibilidad del Método 34

Linearidad	39
Envejecimiento acelerado	43
Estudio de Toxicidad	51
CAPITULO V	
Conclusiones	52
Bibliografía	53

## C A P I T U L O I

## INTRODUCCION.

Los plásticos han tenido una aceptación rápida en el campo de los envases para uso farmacéutico aportando sus enormes ventajas (liviano, cómodo almacenaje, desechable, fáciles de destruir, económico, fácil manejo).

Creando una nueva tecnología que sirvió para solucionar múltiples problemas (transportación, presentación, roturas, etc.)

Las exigencias previas para la utilización farmacéutica de un plástico son relativamente simples pero muy rigurosas : ausencias de toxicidad, inercia e inocuidad respecto del contenido.

Las formas farmacéuticas pueden sufrir diversas alteraciones durante el almacenaje, traslado, y consumo.

Algunas alteraciones se pueden traducir en pérdida más o menos notable en la actividad o pueden ocasionar productos de degradación o transformación con aumento de toxicidad.

Así a petición de un laboratorio de la entidad se realizará el estudio de toxicidad de un jarabe por su cambio de enva

se de vidrio a plástico, realizándose también el desarrollo - del método analítico, aplicable al estudio de estabilidad y - el estudio de estabilidad correspondiente.

## C A P I T U L O II

## GENERALIDADES

## CROMATOGRAFIA DE CAPA FINA:

El uso de cromatografía de capa fina para la separación e identificación de drogas y otros revelados de compuestos, es hoy en día un instrumento analítico principal por 3 razones: - rapidez - sensibilidad - alta resolución.

La cromatografía de capa fina es una forma de cromatografía de adsorción en la que el adsorbente se difunde en una capa fina sobre una placa de vidrio, se coloca la capa mediante sujeción química.

Aunque la cromatografía de capa fina se realiza generalmente como método cromatográfico de adsorción, es perfectamente factible efectuar cromatografía en capa fina de partición.

Probablemente hay muchos sistemas solventes que originan un efecto de partición - adsorción durante la separación.

La alúmina y el gel de sílice son los adsorbentes más útiles. Puede incorporarse un agente ligante ( Sulfato de Ca ).

El tamaño de partícula del adsorbente es más pequeño - - que el de los materiales de columna y esta característica de grano fino de los adsorbentes indica la gran sensibilidad de la cromatografía de capa fina. Esta capa puede formarse por - extensión ( técnica usual ), pulverización, criba u otro método cualquiera que produzca una capa de grosor uniforme.

Se mezcla el adsorbente con agua para formar una masa -- homogénea de la cual se aplica una capa uniforme sobre una -- placa de vidrio limpia (generalmente 20X20 cms), el grosor -- habitual de una capa típica es 250/1.

Seca la masa la capa estará más o menos firmemente enlazada a la placa por la adición del agente ligante.

Puesto que al preparar la placa se ha desactivado, el -- adsorbente por contacto con agua, se ha de activar la placa preparada. Esto se consigue por calentamiento en una estufa - a una temperatura de 100-150°C.

Las placas activadas se almacenan en un desecador.

Para las fase móvil sirve cualquiera de los solventes o mezcla de ellos, ya estudiados como reveladores de columna y los mismos principios siguen la selección del líquido de revelado.

Al elegir el disolvente, sirve de norma la serie eluotrópica que sigue, pues el efecto eluyente aumenta con la polaridad del disolvente empleado.

En la cromatografía de capa fina, el revelado se efectúa por la técnica ascendente, completando el revelado, se secan las placas al aire antes del examen de las zonas desplazadas.

A continuación se revelan las manchas por un método físico o químico apropiado. La iluminación con luz UV está particularmente indicada para compuestos fluorescentes a la masa adsorbente.

Completado el revelado, aparecerán las manchas oscurecidas contra un fondo fluorescentes.

Al igual que en la cromatografía sobre papel, reacciones de formación de color específicas son indicadores válidos de la posición de la mancha.

El cromatograma de capa fina es superior al cromatograma sobre papel como medio para reacciones coloreadas, porque muchos reactivos son corrosivos, susceptibles de reaccionar con el papel, pueden aplicarse directamente al revelado de manchas en el cromatograma de capa fina.

Se calcula de la manera usual los valores de  $R_f$ .

El  $R_f$  de capa fina es reproducible si las condiciones cro  
matograficas son idénticas.

El grosor y la uniformidad de la capa son factores impor-  
tantes en la determinación de la reproducibilidad.

Siempre es juicioso cro  
matografiar en la misma placa mues  
tras conocidas junto con la desconocida, para compensar las va  
riaciones producidas por factores incontrolados.

Se efectúa el análisis cuantitativo del material de las -  
manchas separadas del cromatograma de capa fina raspando la ca  
pa adsorbente que contiene la mancha de la placa.

Se separa el soluto adsorbido del disolvente y se determi-  
na por un método analítico sensible, espectrofotometria y fluo-  
rimetría por lo general.

La principal aplicación de la cromatografía de capa fina-  
consiste en detectar e identificar compuestos en mezclas com-  
plejas. La correspondencia de los valores de  $R_f$  de una especie  
auténtica y de la sustancia desconocida es un criterio de iden  
tidad. Si los  $R_f$  coinciden de nuevo cuando se altera el siste-  
ma solvente, se suele considerar fortalecida la prueba cro  
mato  
gráfica.

## ENVASES DE PLASTICO

El primer requerimiento para cualquier envase es que proporcione un adecuado nivel de protección en favor del contenido, preservándolo de los factores adversos del medio que los rodea.

Interesa conocer el lapso de protección y las consecuencias de una falla de la misma.

Proteger el medicamento debe implicar la garantía de su integridad ante influencias desfavorables como la constituyentes la luz, el calor, la humedad, el oxígeno, etc.

El envase debe mantener su integridad frente al contenido porque lo que está en juego es la conservación del conjunto.

Los materiales plásticos son productos orgánicos de alto peso molecular, que por la plasticidad que presentan en determinadas condiciones pueden ser fácilmente moldeables.

Se preparan partiendo de compuestos simples (monómeros) que por reacciones de condensación y polimerización forman largas cadenas que dan por resultado productos de muy alto peso molecular.

Además puede conducirse la polimerización en forma conjunta de dos o más diferentes monómeros, lo cual aumenta las posibilidades de obtención de diferentes plásticos (copolímeros).

Se consideran dos tipos de materiales plásticos, termoplásticos y termoendurecidos.

**TERMOPLASTICOS.-** Tienen la propiedad de plastificarse en caliente y endurecerse en frío.

**TERMOENDURECIDOS.-** Son materiales que en principio son de consistencia plástica, lo que permite su moldeo, sufriendo por acción del calor una modificación química que los torna rígidos, no pudiendo luego invertirse el proceso.

Es poco común que un material plástico se presente como un polímero totalmente puro, sino que en su composición, además del polímero, se encuentran estabilizantes, plastificantes, lubricantes y finalmente cargas y colorantes.

Con estos aditivos se modifican aún más las características químicas y físicas de los materiales plásticos.

Cuando se emplea el plástico para confeccionar envases de uso farmacéutico, es muy importante conocer la naturaleza de tales aditivos, pues puede migrar hacia el producto envasado.

do y modificar el olor, el color, y en muchos casos conferirle toxicidad la cual puede provocar reacciones no deseadas.

Los materiales plásticos deben reunir una serie de condiciones conforme a la utilización que se les de:

- Deben poseer plasticidad contra la rotura, choques, perforación.
- Ser estables frente a la agresión del aire, del agua, de la corrosión, de los microorganismos.
- En lo posible poseer transparencia para poder apreciar la limpieza de las soluciones, transparencia que varía según el espesor y el grado de cristalinidad del material plástico.
- Ser resistentes al frío y al calor para asegurar la conservación del preparado ante las variaciones de temperatura y la necesidad de una eventual esterilización por calor.
- Ser impermeables e inertes químicamente.

El envase de material plástico no debe ser tóxico ni ceder al contenido agentes de su propia constitución o de afuera por permeabilidad.

La permeabilidad y la sorción pueden determinar una pér

dida en principios activos y en excipientes o modificar y producir alteraciones.

La principal de las exigencias previas para la utilización farmacéutica de un plástico son relativamente simples -- pero muy rigurosas ; ausencia de toxicidad- inercia- inocuidad respecto del contenido.

## FARMACOLOGIA

## AGENTES ANTI- TUSIVOS.

El fenómeno más molesto que se produce como consecuencia de las alteraciones de las vías respiratorias es la tos.

Se trata de un reflejo de defensa para eliminar de las vías respiratorias los cuerpos de origen extraño o autóctono que en ellas se encuentra .

Este reflejo es complejo y entraña los sistemas nerviosos central y periférico además del músculo liso del árbol bronquial.

La irritación de la mucosa bronquial no motiva directamente estímulo de los receptores para la tos, sino causa inicialmente broncoconstricción, la cual a su vez, estimula los receptores de la tos situados en las vías bronquiales.

En la primera fase de la alteración de la mucosa traqueo bronquial dominan los fenómenos inflamatorios.

La secreción es escasa y viscosa, la luz bronquial se halla disminuida y las fibras sensitivas del reflejo tusígeno se estimula dando lugar al mismo.

En estas condiciones la tos no puede reportar beneficio alguno, sino que irrita aún más el epitelio alterado.

Como el estímulo no desaparece, la tos se hace persistente y dolorosa, impidiendo el descanso del enfermo.

Los medicamentos anti-tusígenos alivian considerablemente los padecimientos y benefician el curso clínico por suprimir el mecanismo de irritación.

En el período resolutivo, las secreciones suelen ser abundantes y la tos resulta útil y poco molesta.

Los medicamentos más activos para sedar el centro de la tos son los opiáceos.

**ALCALOIDES DEL OPIO.**- Los fenantrénicos naturales y semi-sintéticos; codeína, etil morfina y los bencil isoquinolínicos (noscapina)

**SINTÉTICOS.**- Drogas que puede deprimir el centro de la tos y aliviarla sin presentar los efectos adversos de los alcaloides del opio.

Una clase es la de los fenil oxadiazoles; citrato de oxotamina.

**ACCION FARMACOLOGICA.**- En el tratamiento de inflamación - en el tracto respiratorio. Inhibe el reflejo de la tos, es un 50% más potente que la codefna.

**SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PERIFERICO.**- Acción anestésico local.

**ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION.**- Se absorben en el tracto digestivo y por las vfas perenterales. Se excretan por el riñon. Su toxicidad es baja.

**EFFECTOS SECUNDARIOS:** Sequedad de boca

Naúseas

Disminución del apetito.

Mareos

Somnolencia.

## ENVEJECIMIENTO ACCELERADO

Se acude a las pruebas de envejecimiento acelerado para prever la conservación del fármaco, con ellas se trata en principio de suplir el tiempo con el factor temperatura.

Ya que las materias primas y preparados farmacéuticos pueden sufrir diversas alteraciones durante el almacenaje y consumo y traslado.

Reacciones degradativas en formulaciones farmacéuticas toman lugar en diferentes proporciones y dependiendo de su naturaleza química.

Pueden ser dependiendo de condiciones semejantes como concentración de reactivo, temperatura, PH, radiación, y catalizadores. Un efectivo y eficiente estudio de estas reacciones requiere la aplicación de Cinética Química.

## ORDEN DE REACCION

En muchos casos el orden de reacción queda definido según las condiciones en que la proporción de la reacción varía con la concentración de los reactivos.

La mayor parte de degradación de compuestos farmacéuticos pueden ser tratadas como reacciones de : cero orden, pri-

mer orden, pseudo primer orden, aún cuando muchos de los compuestos farmacéuticos se degradan por mecanismos complicados.

ORDEN CERO.- La velocidad de una reacción química es independiente de la concentración de los reactivos.

PRIMER ORDEN.- La velocidad de una reacción química es -- proporcional a la concentración de un reactivo elevado a un exponente igual a la unidad.

PSEUDO PRIMER ORDEN.- Una reacción de segundo orden que - tenga lugar entre dos reactivos puede hacerse que aparezca de manera experimental como si fuera una reacción de primer orden, haciendo que alguno de los reactivos, se encuentre en exceso que solamente una fracción ínfima del mismo se utilice en la formación de productos.

SEGUNDO ORDEN.- La velocidad de una reacción química es - proporcional a la concentración elevada a un exponente igual a dos.

El uso de la cinética química en un estudio exacto de degradación de una droga en solución es determinar el mecanismo responsable por la degradación.

Una situación más complicada surge cuando se prueba un --

estudio de estabilidad de una o más drogas en una dosificación farmacéutica de forma líquida.

En la multiplicidad de ingredientes en formulaciones farmacéuticas, puede dar lugar a interacciones, ya que cada ingrediente tiene diferentes características degradativas.

La situación ideal sería el estudio de degradación de cada uno de los ingredientes involucrados en la forma de dosificación.

Esto puede implicar: método, dificultad, tiempo consumido-costos.

Afortunadamente no es necesario para el propósito de estabilidad, determinar el mecanismo de degradación.

Generalmente es posible evaluar la estabilidad de algún componente de una preparación farmacéutica determinando alguna propiedad de la degradación como una función del tiempo.

Esta función puede linearizarse de acuerdo con la cinética química, orden de reacción, dependiendo de la temperatura - la degradación se puede obtener.

Información de este tipo, obtenido de pruebas de condicio-

nes exageradas de corta duración, permite la determinación de la estabilidad química de un ingrediente activo o ingredientes colorantes y preservativos antimicrobiales durante el almacenaje.

#### INFLUENCIA DEL ENVASE EN LA ESTABILIDAD EN UNA FORMA DE DOSIFICACION

En envase defectuoso de formas farmacéuticas pueden invadir la más notable formulación.

Consecuentemente es esencial la selección de material -- del envase, por algún producto en particular puede hacerse solamente después de una evaluación completa de la influencia -- de estos materiales en la estabilidad del producto.

Y la efectividad del envase en protección del producto -- durante el período de almacenaje, bajo variaciones de condiciones ambientales, de temperatura, humedad y luz.

Los materiales más comunes empleados en envases de preparaciones farmacéuticas son vidrio, metal, plástico y goma.

PLASTICO.- Una seria desventaja de envase de plástico en comparación del vidrio, es el problema de permeación en dos -- direcciones es decir, de la solución en el envase a través --

del plástico hacia el medio ambiente y del medio ambiente a través del plástico hacia la preparación .

Materiales de la preparación pueden ser absorbidos o adsorbidos sobre y hacia el envase de plástico, y en alguna ocasión el contenido del envase pueden reaccionar física o químicamente con los componentes del envase de plástico, causando deformaciones en el envase o alteración en la actividad del contenido del envase.

El grado de permeación, sorción, difusión y reactividad-química varía considerablemente de un material de plástico, a otro.

La estabilidad de un producto empaquetado en un envase de plástico, puede afectarse en varias maneras debido a la permeabilidad del envase.

## ESTUDIO DE TOXICIDAD

Estudios de protección en nuevas drogas realizadas en -- animales de laboratorio, son intentadas para proveer algunas predicciones de efectos que podrian esperarse cuando la droga es administrada al hombre.

En el perfodo inicial de la evaluación son usualmente in determinados estudios en hombres y animales de experimenta- - ción. Tanto los progresos en la investigación clínica, datos- adicionales en animales son desarrollados para apoyar amplia- mente las pruebas clínicas y sostener el aprovechamiento gene ral de la droga en la comunidad médica.

Es la opinión combinada de la farmacología, toxicología y clínica para determinar el progresivo orden de estudios en animales en relación a la inicial o continua investigación, - en el hombre.

Estudios de toxicidad son desempeñados para determinar - los efectos que no pueden evaluarse en estándares que ocurren gradualmente después de repetidas administraciones de una dro ga.

En la selección de especies para estos estudios, son con siderados la aptitud de esas especies para absorber la droga-

por la vía de administración empleada.

La elección de efectos farmacológicos sistemáticos es su ficiente en muchos casos.

Otra evidencia aceptable de absorción podría ser la producción de algunos efectos sistemáticos, medición de sangrexcreción de la droga o sus metabolitos.

Usualmente se clasifica como estudio de toxicidad aquellas pruebas cuyo objetivo es identificación y cuantificación de efectos adversos que puede producir una droga.

Estudios de toxicidad son usualmente los primeros conducidos en animales y por muchos años estos fueron solamente experimentos de toxicidad efectuándose la farmacología en algunos casos.

Por aguda toxicidad se entiende los efectos que una substancia produce cuando se administra en una dosis o en múltiples dosis por un período de 24 horas o menos.

La expresión más conveniente de cuantificación de toxidas aguda de una substancia es la LD50, un valor que representa la dosis que podría ejercer un efecto particular en la mitad de la población de una cierta especie bajo condiciones

específicas .

Los términos LD50, toxicidad aguda, letalidad aguda son frecuentemente usados sinónimamente. El método estadístico - empleado para determinar LD50 permite una caracterización de una sustancia con respecto al declive de la curva dosis respuesta y provee los errores de estos cálculos.

La predicción del valor de LD50 a la propuesta de uso terapéutico del valor de LD50 a la propuesta de uso terapéutico de un producto químico es relativamente limitado.

Una nueva droga es usualmente sujeta a estudios de toxicidad aguda en varias especies. Una estrecha observación de los animales es esencial.

De un experimento relativamente simple puede obtenerse una gran cantidad de útil información para servir como guía en futuras evaluaciones de la droga.

Por ejemplo: podría incluirse en información, actividad motora, temblores, convulsiones, reflejos bajos, sedación, lacrimation, salivación, diarrea, efectos de respiración, depresión, estimulación, cianosis, vasodilatación, ataxia.

Toxicidad subcrónica y subaguda son términos intercambia-

bles referente a un experimento en donde una droga, es administrada por un periodo entre 2- 4 semanas o 90 días.

Un estudio de este tipo de larga duración en la industria farmacéutica son conocidas como crónicas.

Las pruebas son usualmente hechos con 2 especies, más frecuentemente la rata y el perro, una tercera especie es el mono

Preferentemente, el material de prueba es administrada -- por la misma vía que el uso terapéutico marca en el hombre, -- usualmente oral.

En estudios con roedores un común y conveniente método -- de administración es el oral, es administrado en la dieta.

Una dosis diaria es usualmente dada cuando la dosis aguda es limitada por efectos de la droga y tiene que dividirse.

Un grupo de 3 dosis iguales y un control son suficientes para la prueba.

Un estándar de la droga es útil como control positivo.

La dosis son seleccionadas de modo que la dosis alta pueda contarse para producir alguna toxicidad.

Algunas drogas por ellas mismas no se prestan a la prueba-igual que en la dosis terapéutica, esto es que la dosis es limitada por la potencia de la droga.

La duración de estudios en animales depende del régimen -propuesto en humanos.

Para drogas que se dan solamente una o dos veces, de dos-semanas a un mes pueden ser suficientes.

La magnitud de una dosis administrada puede no estar co--rrelacionada con la dosis en los humanos, pero el efecto puede depender en la diferencia en proporción y modelo del metaboli-to de la droga.

#### Referencia Bibliográfica

Drug. Safety Evaluation-Pre- Clinical Considerations  
William D'Aguanna Ph. D.  
Assistant Director for Pharmacology. Toxicology  
Office of Scientific Evaluation  
Bureau of Drugs.  
Food And Drugs Administration.

VALORACION - Contiene entre 98 y 102 % de  $C_{20}H_{27}N_3O_8$

DOSIS - 600 - 900 mg diario en dosis divididas.

Referencia: Bibliográfica.

The Merck Index; Novena Edición, S.A. Merck Co.  
1976, Inc. Rahovoy, N.J.

## M O N O G R A F I A S

## CITRATO DE OXOLAMINA

Usada como Citrato -  $C_{20} H_{27} N_3 O_8$ .

PESO MOLECULAR - 437

Cristales ligeramente solubles en agua y alcohol

Es un agente anti-tusivo con acción de analgésico.  
anti-inflamatorio y con propiedades antiespasmódicas.

Es usado en el tratamiento de la inflamación en el tracto respiratorio.

ABSORCION MAXIMA.- En solución acuosa 239 nm (= 269) 273-283.

USOS-Anti-inflamatorio del tracto respiratorio.

ABSORCION EN UV- Ac. Sulfúrico 0.1.N a longitud de onda - de 225 nm.

DESCRIPCION.- Polvo cristalino, blanco inodoro.

Pto FUSION. - 145 - 147° C

pH - 3.9

HUMEDAD- Karl Fisher, máximo 0.15%

## C A P I T U L O I I I

## PARTE EXPERIMENTAL

La base del método desarrollo es la cromatografía de capa fina, separa el citrato de oxolamina y se cuantifica espectrofotométricamente.

Se aplicó el estudio de envejecimiento acelerado a la muestra en las siguientes temperaturas: 37°, 45°, y 55° aplicándose el método desarrollado.

## PREPARACION DE LA MUESTRA

Tomar 1.0 ml de muestra y pasarlo a un matraz volumétrico de 10.0 ml Disolver con metanol y llevar al aforo. (conc. 1.0-mg/ml) .

## SOLUCION DE TIPO DE CITRATO DE OXOLAMINA.

Pesar con exactitud 10 mg. de citrato de oxolamina tipo en un matraz volumétrico de 10.0 ml. Disolver con metanol y -- llevar al aforo. (conc. 1.0 mg/ml).

## Determinación de citrato de Oxolamina por C.C.F.

## APARATOS Y MATERIALES

- Espectrofotómetro
- Centrífuga
- Placas de vidrio 20X20 cms
- Sílica Gel HF 254
- Cámara cromatográfica
- Gabinete oscuro
- Lámpara de Luz UV ( 254 nm)
- Micropipeta capilar de 50 mcl.

## REACTIVOS

Ac. Acético GR.

Isopropanol Gr

Ac. Sulfúrico 0.1.N.

## CROMATOGRAFIA DE CAPA FINA

Dividir la placa en 5 carriles, de 3.0 cm de ancho aplicar con la micropipeta por duplicado 100 mcl de solución tipo.

Colocar la placa en la cámara cromatográfica saturada -- con 100 ml del sistema; isopropanol-ac.acético-agua(50:1:50:).

Dejar ascender el solvente 16 cm arriba del punto de -- aplicación, sacar la placa, dejar evaporar los solventes durante una hora y observar la placa en el gabinete oscuro bajo una fuente de luz UV de 254nm , marcar las zonas de citrato de oxolamina, transferir cuantitativamente las proporciones de sílica a un tubo de ensayo de 15 ml.

Adicionar 4.0 ml de  $H_2SO_4$  0.1 N a cada tubo, agitar por 3 minutos, centrifugar a 2500 rpm durante 15 minutos.

Determinar las absorbancias de la muestra problema y de la muestra tipo en celdas de 1.0 cm en un espectrofotómetro -

a 245 nm.

Utilizando como blanco ac. sulfúrico 0.1 N.

CALCULOS:

$$\frac{A_p}{A_s} \times 100 = \% \text{ Citrato de oxolamina}$$

$A_p$  = Absorbancias del problema.

$A_s$  = Absorbancia de la muestra tipo.

## ESTUDIO DE TOXICIDAD

Se efectuó el estudio de toxicidad en ratones de 20- 22 grs de peso.

El medicamento se administró por vía oral.

Se utilizaron 5 ratones a los cuales se les administro-  
0.167 mg/ml de medicamento equivalente a una dosis de adulto.

Estuvieron en observación las 48 horas siguientes a la-  
administración del medicamento.

Al cabo de este tiempo se obtuvo el resultado.

Los ratones no deben presentar: Pelo erizado

Inflamación de cara

Eritema

Erupción.

CAPITULO IV  
RESULTADOS

REPETIBILIDAD

Concordancia entre determinaciones con el mismo analista, aparato y/o laboratorio.

DATOS OBTENIDOS

Mcg. adicionados	mcgs. recuperados
100	97.5
100	96.9
100	97.5
100	98.1
100	94.5
100	93.9
100	93.5
100	97.5
100	94.7
100	94.3
100	95.1
100	94.7

RESULTADOS

$$\bar{x} = 95.7$$

$$DE = 1.67$$

$$CV = 1.74\%$$

$$E = 0.482$$

$$LC = 95.7 \pm 1.05$$

### CALCULOS

$$\bar{x} = \frac{X_1 + X_2 + X_n}{N}$$

$$\bar{x} = \frac{97.5 + 96.9 + 97.5 + 98.1 + 94.5 + 93.9 + 93.5 + 97.5 + 94.3 + 95.1 + 94.7}{12}$$

$$\bar{x} = \frac{1148.2}{12} = 95.7$$

$$DE = \frac{(X - \bar{x})^2}{N-1}$$

$$DE = \frac{(97.5 - 95.7)^2 + (96.9 - 95.7)^2 + \dots + (98.7 - 95.7)^2}{12 - 1}$$

$$DE = \frac{3.24 + 1.44 + 3.24 + 5.76 + 1.44 + 3.24 + 4.84 + 3.24 + 1.0 + 1.96 + 0.36 + 1.0}{11}$$

$$DE = 2.795 = 1.67$$

$$CV = \frac{DE}{\bar{x}} \times 100$$

$$CV = \frac{1.67}{95.7} \times 100$$

$$CV = 1.74\%$$

$$E = \frac{DE}{N}$$

$$E = \frac{1.67}{12}$$

$$E = 0.482$$

$$LC = \bar{x} \pm t \frac{DE}{N}$$

$$LC = 95.7 \pm 2.18 (0.482)$$

$$LC = 95.7 \pm 1.05$$

## REPRODUCIBILIDAD

Precisión método, concordancia accesible entre determinaciones realizadas en el mismo y/o diferentes laboratorios por diferentes analistas y/o aparatos.

Las lecturas se realizaron en 3 aparatos diferentes.

## DATOS OBTENIDOS

mcg. adicionados	mcg recuperados	% recuperado
70	65.3	93.3
90	87.1	96.7
100	93.8	93.8
120	113.4	94.5

$$\bar{X} = 94.6 \quad DE = 1.5 \quad CV = 1.58 \quad E = 0.75 \quad LC = 94.6 \pm 2.1$$

mcg adicionados	mcg recuperados	% recuperado
70	68.7	98.1
90	90.5	100.5
100	100.0	100.0
120	118.7	98.9

$$\bar{X} = 99.4 \quad DE = 1.08 \quad CV = 1.08 \quad E = 0.54 \quad LC = 99.4 \pm 1.5$$

mcg adicionados	mcg recuperados	% recuperado
70	71	101.4
90	90.6	100.6
100	100.0	100.0
120	116.7	97.3

$$\bar{X} = 99.8 \quad DE = 1.77 \quad CV = 1.77 \quad E = 0.88 \quad LC = 99.8 \pm 2.4$$

### CALCULOS

$$1. \quad \bar{X} = \frac{X_1 + X_2 + \dots + X_n}{n}$$

$$\bar{X} = \frac{93.2 + 96.7 + 93.87 + 94.5}{4} = 94.6$$

$$\bar{X} = 94.6$$

$$DE = \frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}$$

$$DE = \frac{(93.3 - 94.6)^2 + (96.7 - 94.6)^2 + (93.8 - 94.6)^2 + (94.5 - 94.6)^2}{3}$$

$$DE = \frac{1.69 + 4.41 + 0.64 + 0.01}{3} = 2.25$$

$$DE = 1.5$$

$$CV = \frac{DE}{\bar{X}} \times 100$$

$$CV = \frac{1.5}{94.6} \times 100$$

$$CV = 1.58$$

$$E = \frac{DE}{\bar{x}}$$

$$E = \frac{1.5}{4} = 0.75$$

$$LC = \bar{x} + t \frac{DE}{n}$$

$$LC = 94.6 + 2.8 (0.75)$$

$$LC = 94.6 + 2.1$$

$$2. \quad \bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + x_n}{n}$$

$$\bar{x} = \frac{98.1 + 100.5 + 100.0 + 98.9}{4} = \frac{397.5}{4}$$

$$\bar{x} = 99.4$$

$$DE = \frac{(x - \bar{x})^2}{n - 1}$$

$$DE = \frac{(98.1 - 99.4)^2 + (100.5 - 99.4)^2 + (100 - 99.4)^2 + (98.9 - 99.4)^2}{4 - 1}$$

$$4 - 1$$

$$DE = \frac{1.69 + 1.21 + 0.36 + 0.25}{3} = \frac{3.51}{3} = 1.17$$

$$DE = 1.08$$

$$CV = \frac{DE}{\bar{x}} \times 100$$

$$CV = \frac{1.08}{99.4} \times 100$$

$$CV = 1.08$$

$$E = \frac{DE}{n}$$

$$E = \frac{1.08}{4} = 0.54$$

$$LC = \bar{x} \pm t \frac{DE}{n}$$

$$LC = 99.4 \pm 2.7 (0.54)$$

$$LC = 99.4 \pm 1.5$$

$$3. \quad \bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + x_n}{n}$$

$$\bar{x} = \frac{101.4 + 100.6 + 100 + 97.3}{4} = \frac{399.5}{4}$$

$$x = 99.8$$

$$DE = \frac{(x - \bar{x})^2}{n-1}$$

$$DE = \frac{(101.4 - 99.8)^2 + (100.6 - 99.8)^2 + (100 - 99.8)^2 + (97.3 - 99.8)^2}{4 - 1}$$

$$DE = \frac{2.56 + 0.64 + 0.04 + 6.25}{3} = 9.49 = 3.16$$

$$DE = 1.77$$

$$CV = \frac{DE}{\bar{x}} = x \ 100$$

$$CV = \frac{1.77}{99.8} \times 100 = 1.77$$

$$E = \frac{DE}{n}$$

$$E = \frac{1.77}{4} = 0.88$$

$$LC = \bar{x} \pm t \frac{DE}{n}$$

$$LC = 99.8 \pm 2.7 (0.88)$$

$$LC = 99.8 \pm 2.4$$

## LINEARIDAD

Medición del grado al cual una curva de calibración -- analítica se aproxima a una línea recta, o el grado al cual la sensibilidad es constante.

## DATOS OBTENIDOS

mcgs adicionados	mcgs recuperados	%
100	91.8	91.8
120	110.4	92.0
150	140.3	93.5

## RESULTADOS

$$r = 0.999$$

$$DE = 0.93$$

$$Cv = 1.0\%$$

$$m = 0.97$$

$$b = -5.4$$

## CALCULOS

$$r = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{[n \sum x^2 - (\sum x)^2] [n \sum y^2 - (\sum y)^2]}$$

$$r = \frac{130419 - 126725}{3800 (3592.22)^1} = \frac{3694}{3694.6} = 0.999$$

$$DE = \frac{(\sum x - \bar{x})^2}{n - 1}$$

$$DE = \frac{91.8 - 92.4)^2 + (92.0 - 92.9)^2 + (93.5 - 924)^2}{3 - 1}$$

$$DE = \frac{0.36 + 0.16 + 1.21}{2} = \frac{1.73}{2} = 0.865$$

$$DE = 0.93$$

$$CV = \frac{DE}{\bar{x}} \times 100$$

$$CV = \frac{0.93}{92.4} = 100$$

$$CV = 1.0\%$$

$$m = \frac{\sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2}$$

$$m = \frac{3694}{3800} = 0.97$$

$$b = \bar{y} - m \bar{x}$$

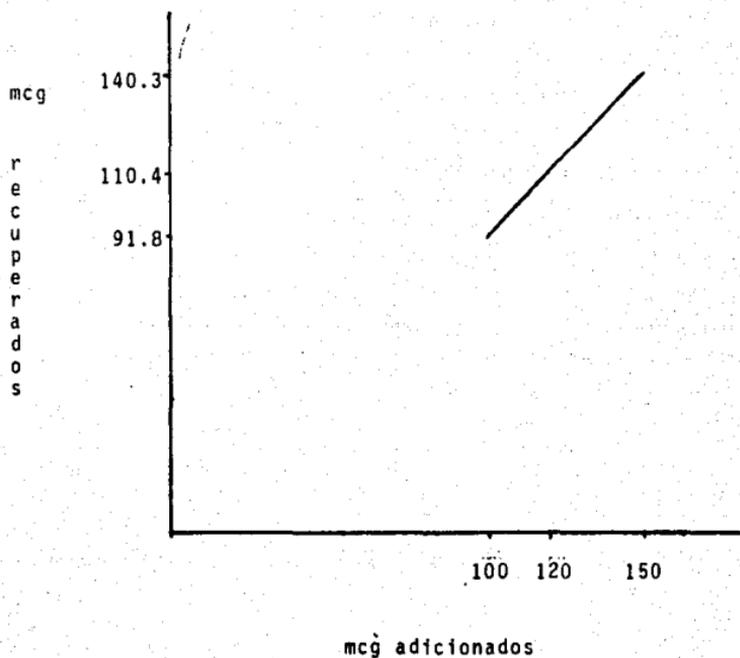
$$b = 114.2 - 0.97 (123.3)$$

$$b = 5.4$$

# LINEARIDAD

42

REPRESENTACION DE LA CONSTANTE SENSITIVIDAD  
DE LA MUESTRA, SE APROXIMA A UNA LINEA RECTA



## ESTUDIO DE ENVEJECIMIENTO ACELERADO

Se presentan a continuación los resultados obtenidos durante el estudio de envejecimiento acelerado.

Se grafican los datos de concentración vs tiempo y logaritmo de la concentración vs tiempo, para determinar la cinética de la reacción.

Se presentan las gráficas de cero y primer orden de c/ temperatura.

37° C

# Muestra	Tiempo (días)	Conc. %	Log. conc.
1	0	99.2	1.996
2	8	98.9	1.995
3	16	98.4	1.994
4	26	96.0	1.982
5	40	82.6	1.917
6	48	72.9	1.867
7	56	66.3	1.822
8	65	56.7	1.754

45°C

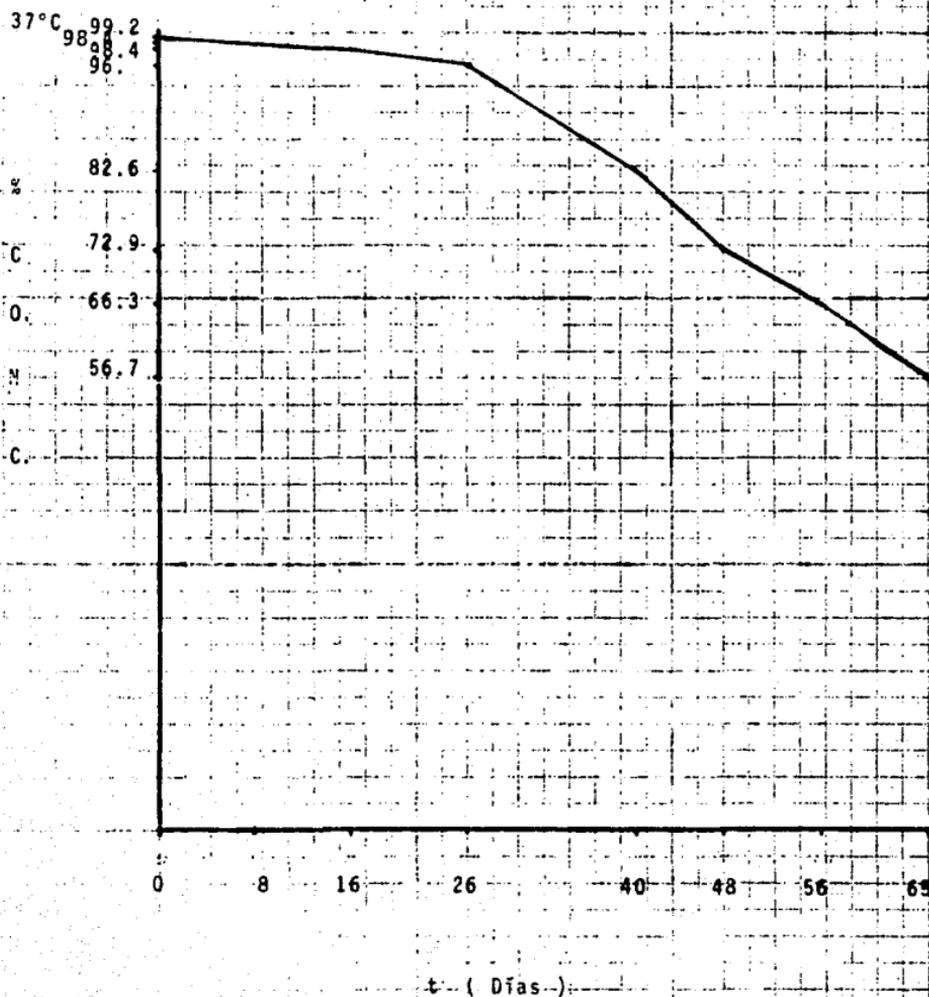
# Muestra	Tiempo (dfas)	Conc. %	Log. conc.
1	0	99.2	
2	8	98.8	1.995
3	16	98.6	1.993
4	26	80.3	1.905
5	40	61.0	1.785
6	48	47.4	1.676
7	56	42.4	1.627
8	65	33.4	1.524

55°C

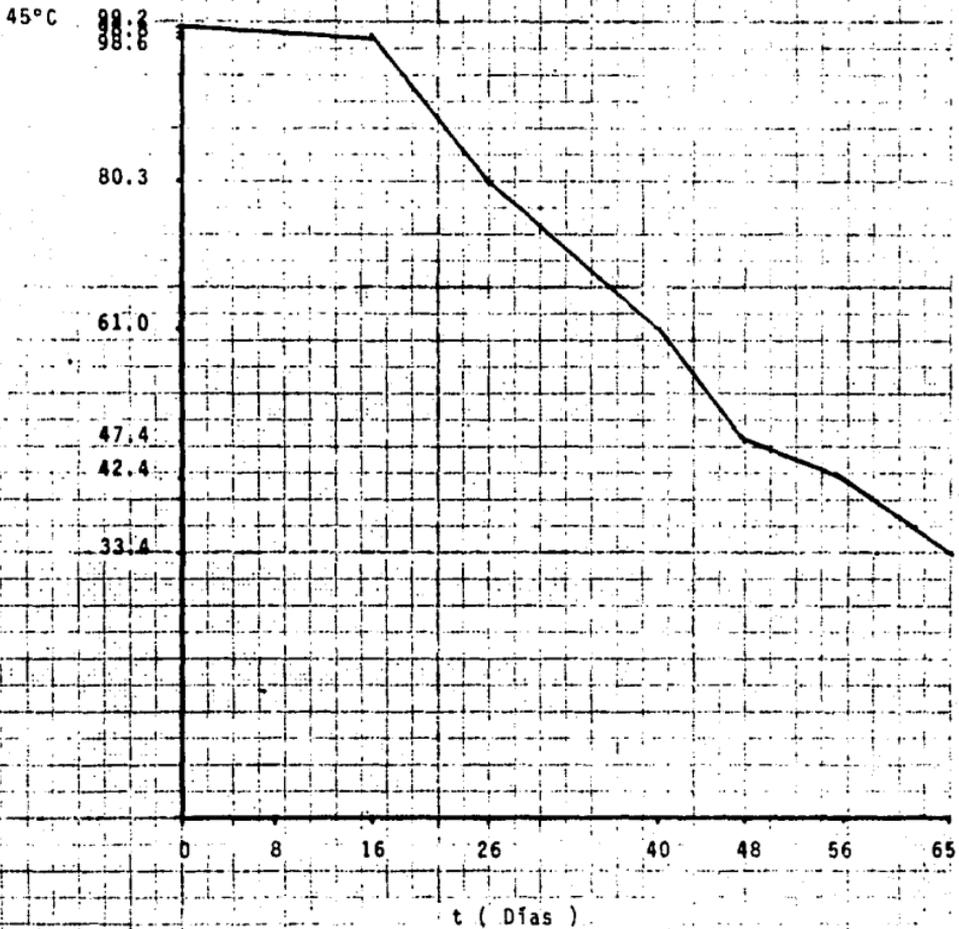
# Muestra	Tiempo (dfas)	Conc. %	Log. conc.
1	0	99.2	
2	8	71.4	1.853
3	18	63.5	1.802
4	32	31.3	1.495
5	40	23.0	1.361
6	48	21.0	1.322
7	56	13.9	1.143

**ESTA TERCIA NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

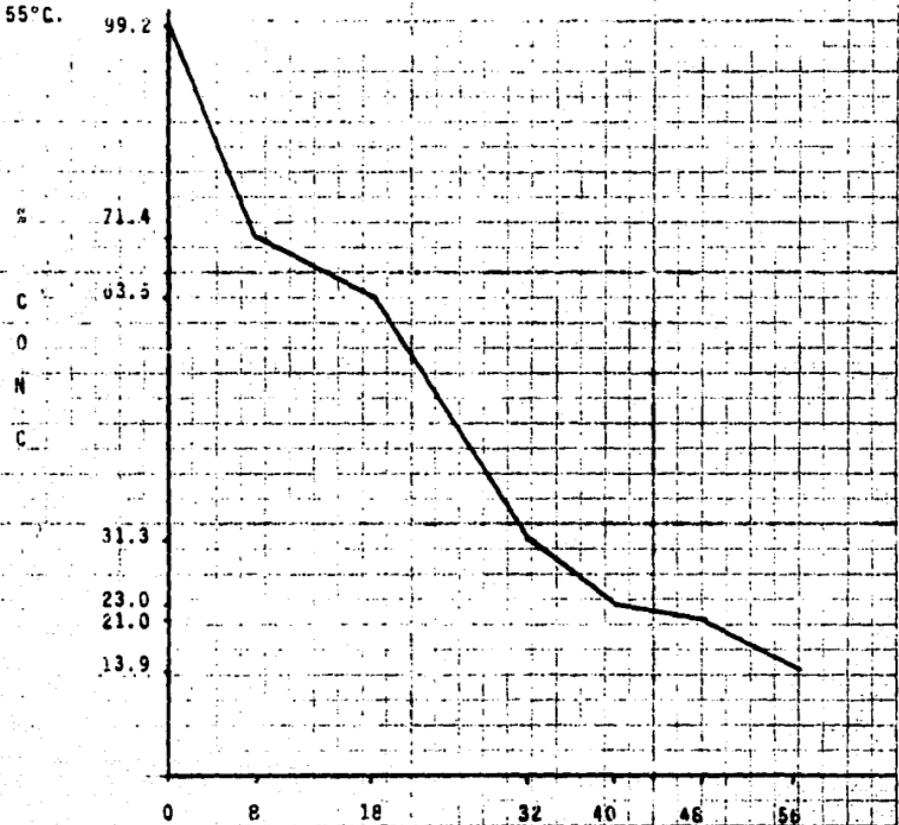
Representación de la degradación del reactivo con respecto al tiempo para una temperatura - de 37°C. con reacción de Cero Orden



Representación de la degradación del reactivo  
con respecto al tiempo a una temperatura de -  
45°C con una reacción de Orden Cero.



Representación de la degradación del reactivo con respecto al tiempo a una temperatura de 55°C. con reacción de Orden Cero.



## PRIMER ORDEN

48

Representación de la degradación del reactivo  
con respecto al tiempo a una temperatura de  
37°C. con reacción de Primer Orden

37°C

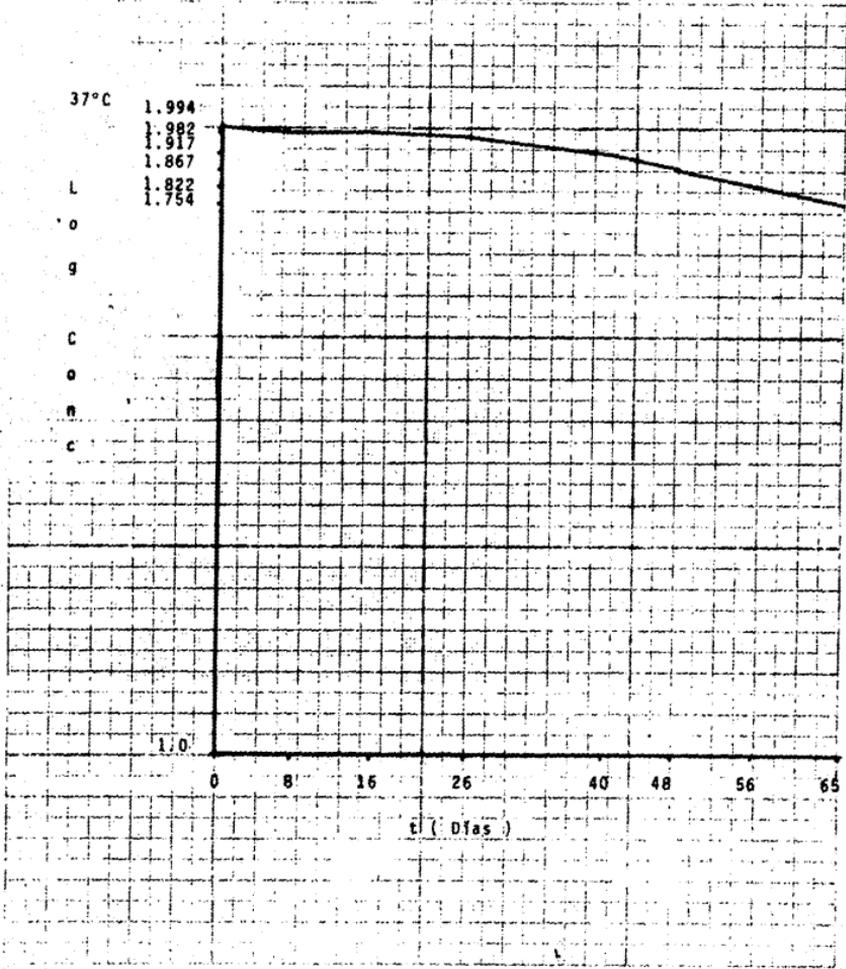
1.994  
1.982  
1.917  
1.867  
1.822  
1.754

L  
o  
g  
C  
o  
n  
c

1.0

0 8 16 26 40 48 56 65

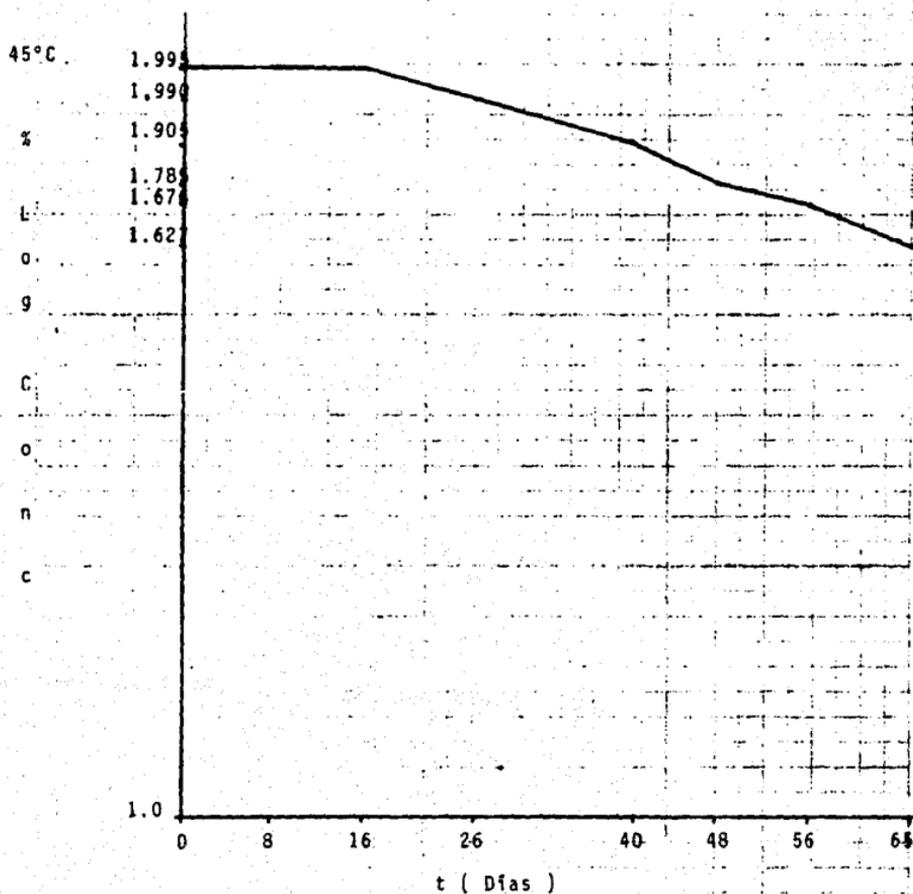
t (Días)



## PRIMER ORDEN

49

Presentación de la degradación del reactivo con respecto al tiempo a una temperatura de 45°C - con reacción de Primer Orden

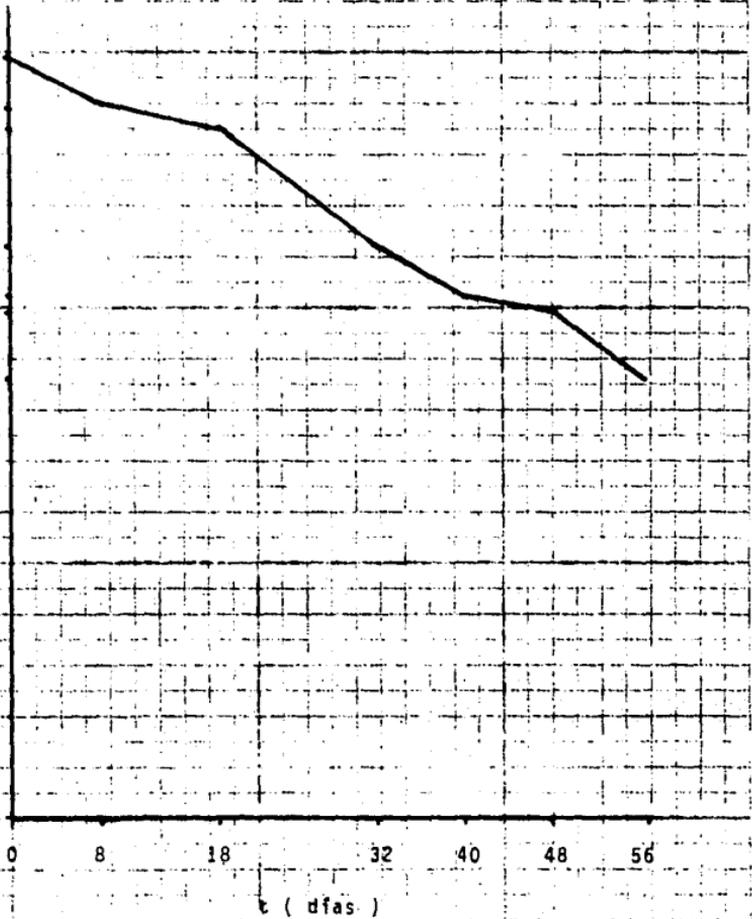


## PRIMER ORDEN

Representación de la degradación del reactivo  
al respecto al tiempo a una temperatura de 55°C  
con reacción de Primer Orden.

55°C

1.995  
1.899  
1.802  
1.495  
1.361  
1.322  
1.143



## ESTUDIO DE TOXICIDAD

Al cabo de las 48 hrs. de observación posteriores a la administración de la muestra, las ratas no presentaron convulsiones, temblores, sedación, salivación, erización del pelo, inflamación de cara, eritema, erupción, necrosis, que son varios de los problemas que se pueden presentar en los animales cuando hay toxicidad por medio del medicamento administrado.

Por lo tanto la prueba es NEGATIVA.

## C A P I T U L O V

## CONCLUSIONES

El jarabe en su cambio de envase, no sufre alteración alguna que pueda afectar su actividad terapéutica, ya que el estudio de toxicidad resultó negativo, así como tampoco hay cambio en su apariencia, sabor y olor.

Se desarrolló y comprobó el método analítico aplicable al estudio de estabilidad acelerada.

El principio activo no sigue un solo orden de reacción en su descomposición, conforme a las gráficas presentadas, parece ser que inicia en primer orden siguiendo con cero orden.

Debido a esto no puede determinarse la vida décima -- por este método.

Se harán valoraciones en muestras almacenadas a temperatura ambiente en tiempos subsecuentes para determinar su vida media.

## BIBLIOGRAFIA

E.G.C. Clarke. Isolation and Identification of Drugs;  
Volume 1. London, Great Britain. The Pharmaceutical  
Press. 1974.

K.A. Connors. Curso Análisis Farmacéutico; Barcelona,  
Reverté, S.A., 1980.

Drug. Safety Evaluation-Pre-Clinical Considerations.

William D'Aguanna Ph.D.

Assistant Director For Pharmacology. Toxicology.

Office of Scientific Evaluation.

Bureau of Drugs.

Food and Drugs Administration.

F. García Valdecasas. Farmacología; España.

Séptima Edición. Espaxs. 1978.

J. Helman, Farmacotecnia Teórica y Práctica.

Tomo V, VIII. México, C.E.C.S.A. 1982.

L. Lachman.; H.A. Lieberman; J.L. Kaning.;

The Theory and Practice of Industrial Pharmacy;

Second Edition. Philadelphia, U.S.A.

Lea & Febiger. 1976.

The Merck Index, Novena Edición.

Merck Co.; Inc. Rahovoy, N.J., U.S.A. 1976.