

40
205

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA



**Cinética de Degradación de la Vitamina B-1
en Cápsulas de Gelatina Blanda**

T E S I S

que para obtener el Título de:

Ingeniero Químico

P r e s e n t a :

Fermin Marco Antonio Gómez Cedeño

México, D. F.

1991

FALLA DE ORIGEN



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. OBJETIVO

CAPITULO II. INTRODUCCION A LA CINÉTICA QUÍMICA.

2.1 Conceptos Generales.

2.2 Método Integral.

2.2.1 Reacción de Primer Orden (Monomolecular Irreversible)

2.2.2 Reacción de Segundo Orden (Bimolecular Irreversible)

2.2.3 Reacción de Segundo Orden (Monomolecular Irreversible)

2.2.4 Reacción de Tercer Orden (Monomolecular Irreversible)

2.2.5 Reacción de Orden Cero.

CAPITULO III. MONOGRAFIA DE LA VITAMINA B-1.

3.1 Historia.

3.2 Requerimiento diario de Vitamina B-1

3.3 Enfermedades por deficiencia de Vitamina B-1

3.3.1 El Beriberi Clásico.

3.3.2 El Beriberi Subclásico.

CAPITULO IV. PROCESO DE ENCAPSULADO DE LA CAPSULA DE GELATINA BLANDA.

- 4.1 Métodos de fabricación.
- 4.2 Naturaleza de la corteza de la Cápsula.
- 4.3 Naturaleza del contenido de la Cápsula.
- 4.4 Proceso de Encapsulado.
 - 4.4.1 Departamento de preparación de Gelatinas.
 - 4.4.2 Departamento de Formulaciones.
 - 4.4.3 Departamento de Encapsulado y Secado.
 - 4.4.4 Departamento de Inspección y Empaque.

CAPITULO V. METODO DE ANALISIS.

- 5.1 Cromatografía en Capa Fina.
 - 5.1.1 Preparación de placas.
 - 5.1.2 Activación.
 - 5.1.3 Aplicación de la muestra.
 - 5.1.4 Desarrollo del cromatograma.
 - 5.1.5 Secado del cromatograma.
 - 5.1.6 Revelado del cromatograma.
 - 5.1.7 Cuantificación de los componentes separados.
 - 5.1.8 Conservación del cromatograma.
- 5.2 Análisis.
 - 5.2.1 Solución estándar.
 - 5.2.2 Preparación de placas.
 - 5.2.3 Preparación del problema.
 - 5.2.4 Preparación del eluyente.

- 5.2.5 Aplicación y cromatograma.
- 5.2.6 Separación de la Vitamina B-1.
- 5.2.7 Determinación espectrofotométrica.
- 5.3 Validación del Método de Análisis.

CAPITULO VI. PARTE EXPERIMENTAL.

CAPITULO VII. RESULTADOS.

- 7.1 Cuadro de resultados (I).
- 7.2 Cuadro de resultados (II).
- 7.3 Análisis por Mínimos Cuadrados para Orden Cero.
- 7.4 Ecuación de Arrhenius para Orden Cero.
- 7.5 Análisis por Mínimos Cuadrados para Primer Orden.
- 7.6 Ecuación de Arrhenius para Primer Orden.
- 7.7 Análisis por Mínimos Cuadrados para Segundo Orden.
- 7.8 Ecuación de Arrhenius para Segundo Orden.
- 7.9 Gráficas.
- 7.9.1 Concentración de Vitamina B-1
contra tiempo (orden Cero).
- 7.9.2 Log. Natural de la concentración de vitamina B-1 entre
la concentración de vitamina B-1 inicial
contra tiempo (Primer Orden)
- 7.9.3 Inverso de la concentración de Vitamina B-1
contra Tiempo (Segundo orden).
- 7.9.4 Gráfica de la Ecuación de Arrhenius.

para orden cero.

- 7.9.5 Gráfica de la Ecuación de Arrhenius, para primer orden.
- 7.9.6 Gráfica de la Ecuación de Arrhenius, para segundo orden.
- 7.9.7 Porcentaje de Exceso de Vitamina B-1 contra Tiempo (temp. 25 °C).
- 7.9.8 Porcentaje de Exceso de Vitamina B-1 contra Tiempo (temp. 20 °C).
- 7.9.9 Porcentaje de Exceso de Vitamina B-1 contra Tiempo (temp. 8 °C).
- 7.9.10 Porcentaje de Exceso de Vitamina B-1 contra Tiempo (temp. 25, 20, 8 °C).

CAPITULO VIII. DISCUSION.

- 8.1 Proceso de encapsulado.
- 8.2 Método de análisis.
- 8.3 Parte Experimental.
- 8.4 Resultados.

CAPITULO IX. CONCLUSIONES.

CAPITULO X. BIBLIOGRAFIA.

CAPITULO I

O B J E T I V O S

- 1.- Determinar la estabilidad del Clorhidrato de Tiamina en cápsulas de gelatina blanda.
- 2.- Determinar el orden de reacción de la cinética de degradación del Clorhidrato de Tiamina en cápsulas de gelatina blanda.
- 3.- Obtener la constante de degradación de la Vitamina B-1 a partir de datos experimentales.
- 4.- Determinar la dependencia de la constante de degradación con la temperatura.
- 5.- Calcular el tiempo de vida de anaquel a diferentes temperaturas y sus posibles excesos de Vitamina B-1.

CAPITULO 11

INTRODUCCION A LA CINÉTICA QUÍMICA

2.1.- CONCEPTOS GENERALES.

El objetivo de la Cinética Química es el estudio de la rapidez de las reacciones químicas y de los factores de los cuales depende esta rapidez. De estos factores los más importantes son: la concentración y la temperatura. Realizando un estudio sistemático de los efectos de estos factores se pueden obtener conclusiones sobre los íntimos mecanismos mediante los cuales se verifican las reacciones químicas.

El estudio de la Cinética Química es importante por varias razones:

- 1.- Para el físicoquímico es una herramienta que le ayuda a penetrar en la naturaleza del sistema reaccionante, para entender como se forman y rompen los enlaces, para medir sus energías de activación y estabilidad.
- 2.- Para la Química Orgánica la Cinética Química es importante porque es el camino por el cual al reaccionar los componentes dan indicios de su estructura. La fuerza relativa de sus enlaces químicos y la estructura molecular de los compuestos pueden ser investigados por medio de esta herramienta.

3.- Para el Ingeniero Químico la Cinética es importante para el diseño de equipo.

4.- Para el farmacéutico es una pieza clave para el cálculo de vida de anaquel de los productos farmacéuticos.

También se puede definir a la Cinética Química como el estudio de la rapidez y el mecanismo por medio del cual una especie química es convertida en otra. Se define a la rapidez como la masa en moles, de una sustancia producida o reactante, consumida en la unidad de tiempo. El mecanismo es la secuencia de todos los eventos químicos individuales, que como resultado producen la reacción observada.

El mecanismo se deduce a partir de un estudio experimental de la reacción. Puesto que el mecanismo postulado para una reacción es una interpretación posible de los datos experimentales, siempre se pueden volver a interpretar de acuerdo a nuevas ideas y datos experimentales. En muchas reacciones, la rapidez de reacción está influenciada por materiales que no son ni productos ni reactantes, estos materiales son llamados catalizadores. Los cuales pueden retardar la reacción y son llamados catalizadores negativos y los que pueden aumentar la rapidez de reacción se denominan catalizadores positivos, con respecto a su estado físico pueden ser sólidos o fluidos. Las características más importantes de un catalizador son: su selectividad, costo y tiempo de vida, cambiando sólo la rapidez de ciertas -

reacciones sin afectar otras.

Se definirán a continuación los principales conceptos utilizados en el desarrollo del estudio de un evento cinético-químico.

Si el cambio de moles del componente "i" durante la reacción es dN_i/dt entonces, la rapidez de reacción se puede definir de las siguientes formas:

Basándose en la unidad de volumen de fluido reaccionante:

$$r_i = \frac{1}{V} \frac{dN_i}{dt} = \frac{\text{moles de } i \text{ formado}}{(\text{volumen de fluido})(\text{tiempo})}$$

Basándose en la unidad de masa sólida en sistema fluido-sólido:

$$r_i' = \frac{1}{W} \frac{dN_i}{dt} = \frac{\text{moles de } i \text{ formado}}{(\text{masa de sólido})(\text{tiempo})}$$

Basándose en la unidad interfacial de superficie en sistema de dos fluidos o en unidad de superficie de sólidos en sistema gas-sólidos:

$$r_i'' = \frac{1}{S} \frac{dN_i}{dt} = \frac{\text{moles de } i \text{ formado}}{(\text{superficie})(\text{tiempo})}$$

Basándose en la unidad de volumen de sólido de sistema sólido-gas:

$$r_i''' = \frac{1}{V_s} \frac{dN_i}{dt} = \frac{\text{moles de } i \text{ formado}}{(\text{volumen de sólido})(\text{tiempo})}$$

Basándose en la unidad de volumen de reactor, si difiere de la velocidad basada en la unidad del fluido:

$$r_i'''' = \frac{1}{V_r} \frac{dN_i}{dt} = \frac{\text{moles de } i \text{ formado}}{(\text{volumen de reactor})(\text{tiempo})}$$

Otro concepto importante es el orden de reacción, que se define como el exponente al cual está elevada la concentración de un -

reactivo. Este concepto se aplica a algunas reacciones cuando su rapidez de reacción es proporcional a las concentraciones de los reactivos elevadas a una potencia.

$$r \propto C_a^n$$

Si $n=1$; $r = kC$

se dice que la reacción es de primer orden.

El término de segundo orden se aplica a dos tipos de reacciones

- Aquellas cuya rapidez es proporcional al cuadrado de una sola concentración.

$$n=2 \quad ; \quad r = kC^2$$

- Aquellas cuya rapidez es proporcional al producto de dos concentraciones de reactivos diferentes.

$$n=2 \quad ; \quad r = kC_a C_b$$

- También hay reacciones de tercer orden:

$$n=3 \quad ; \quad r = k(C_a)^2 C_b$$

En este caso es de segundo orden con respecto a "A" y de primer orden con respecto a "B", teniendo un orden total de 3.

Lo anterior puede generalizarse de la siguiente forma: si la rapidez de una reacción es proporcional a la potencia de la concentración de un reactivo "A", a la potencia de la concentración de un reactivo "B", etc.:

$$r = k(C_A)^a(C_B)^b(C_C)^c \dots$$

Se dirá que es de orden "a" respecto a "A", de orden "b" respecto a "B" y así sucesivamente. El orden total de la reacción será :

$$n = a + b + c + \dots$$

donde a,b,c,... no deben de ser números enteros necesariamente.

Se debe tener en cuenta que no todas las reacciones poseen un orden. Nunca se debe intentar deducir el orden de reacción de su ecuación estequiométrica a menos que se trate de una reacción elemental; debido a que el orden de reacción es estrictamente una magnitud experimental que depende exclusivamente de la forma en que la rapidez se relaciona con la concentración.

También hay que destacar la posibilidad de órdenes fraccionarios como en las descomposiciones orgánicas, donde los órdenes globales pueden ser de 2, 3/2, 1/2 y cero.

El último concepto por analizar es la molecularidad. La molecularidad de una reacción elemental es el número de moléculas incluidas en una reacción, y se ha encontrado que tiene valores de uno, dos y ocasionalmente tres, debe notarse que la molecularidad sólo se refiere a una reacción elemental. Siendo una reacción elemental aquella en la cual la ecuación estequiométrica corresponde a la ecuación de reacción.

Para la determinación del orden de reacción comúnmente se siguen dos pasos:

- 1.- Se determina la dependencia de la rapidez de reacción con la concentración a temperatura constante.
- 2.- Se determina la dependencia de la constante de la rapidez de reacción con respecto a la temperatura.

Se debe determinar la extensión de la reacción a varios tiempos para obtener la Cinética, esto se puede obtener por diferentes caminos, por ejemplo:

- 1.- Siguiendo la concentración de un componente dado.
- 2.- Siguiendo el cambio de algunas propiedades físicas del fluido, tales como la conductividad eléctrica o índice de refracción.

3.- Siguiendo el cambio de volumen en un sistema de presión constante.

4.- Siguiendo el cambio de presión de un sistema a volumen constante.

2.2.- METODO INTEGRAL

En el método por integración se parte de una ecuación cinética que se supone aplicable, la ecuación se transforma por integración en otra donde se exprese la concentración "C" en función del tiempo "t" y después se le compara con la variación experimental de "C" con respecto a "t". Si hay una concordancia aceptable se puede determinar el valor de la constante de velocidad por un procedimiento gráfico sencillo o mediante el uso de regresiones estadísticas. Si no hubo concordancia aceptable hay que buscar otra ecuación cinética y proceder análogamente hasta obtener un resultado satisfactorio.

Este método es especialmente útil para ajustar reacciones simples. A continuación se analizarán la reacción de primer orden, segundo orden bimolecular, segundo orden monomolecular, tercer orden monomolecular y orden cero, para la situación particular de reacciones irreversibles y considerando que se trata de un sistema de reacción con densidad constante.

2.2.1.- Reacción de primer orden (monomolecular irreversible)

A -----> PRODUCTOS

La ecuación de rapidez de reacción sería la siguiente:

$$-r_A = -\frac{dC_A}{dt} = kC_A \quad \dots\dots\dots (1)$$

$$-\int_{C_{A0}}^{C_A} dC_A = kt \int_{t=0}^t \quad \text{Si } \tau = \text{cte} \quad \dots\dots\dots (2)$$

$$-\ln \frac{C_A}{C_{A0}} = kt \quad \dots\dots\dots (3)$$

$$-(\ln C_A - \ln C_{A0}) = k(t - 0) \quad \dots\dots\dots (4)$$

$$-\ln (C_A/C_{A0}) = kt \quad \dots\dots\dots (5)$$

Si X_A es la concentración fraccional del reactante A que se ha convertido en producto:

$$X_A = (N_{A0} - N_A)/N_{A0} \quad \dots\dots\dots (6)$$

Donde N_{A0} son los moles iniciales del reactante A, en donde:

$$N_A = N_{A0} - N_{A0}X_A \quad \dots\dots\dots (7)$$

$$N_A = N_{A0}(1 - X_A) \quad \dots\dots\dots (8)$$

$$\text{Si } C_A = \frac{N_A}{V} = \frac{N_{A0}(1 - X_A)}{V} = C_{A0}(1 - X_A) \quad \text{si } \tau = \text{cte.}$$

$$C_A = C_{A0} - C_{A0}X_A \quad \dots\dots\dots (9)$$

$$dC_A = 0 - C_{A0}dX_A \quad \dots\dots\dots (10)$$

$$-dC_A = C_{A0}dX_A \quad \dots\dots\dots (11)$$

Sustituyendo (11) en (2)

$$-\int_{C_{A0}}^{C_A} dC_A = k \int_{t=0}^t dt \quad \dots\dots\dots (2)$$

$$+\int_{X_A=0}^{X_A} \frac{C_{A0}dX_A}{C_{A0}(1-X_A)} = k \int_{t=0}^t dt \quad \dots\dots\dots (12)$$

$$+\int_{X_A=0}^{X_A} \frac{dX_A}{(1 - X_A)} = k \int_{t=0}^t dt \quad \dots\dots\dots (13)$$

Integrando:

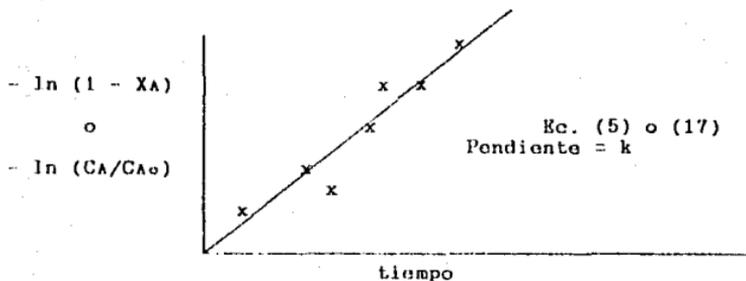
$$- \int_{X_A=0}^{X_A} \frac{dX_A}{(1 - X_A)} = k \int_{t=0}^t dt \dots\dots\dots(14)$$

$$- \ln(1 - X_A) \Big|_{X_A=0}^{X_A} = kt \Big|_{t=0}^t \dots\dots\dots(15)$$

$$- \ln(1 - X_A) - \ln(1 - 0) = k(t - 0) \dots\dots\dots(16)$$

$$- \ln(1 - X_A) = kt \dots\dots\dots(17)$$

Graficando las ecuaciones (5) o (17)



Como se puede observar las ecuaciones (5) y (17) son ecuaciones que se ajustan al modelo de una línea recta, sin ordenada al origen, si los datos experimentales al graficarlos bajo este modelo nos proporcionan una línea recta, se puede decir que la cinética en estudio se ajusta al modelo de la cinética de primer grado.

2.2.2.- Reacción de segundo orden (bimolecular irreversible).



La ecuación de rapidez correspondiente es :

$$-r_A = -\frac{dC_A}{dt} = -\frac{dC_B}{dt} = kC_A C_B \quad (19)$$

Se debe hacer notar que la cantidad de A y B que han reaccionado en cualquier tiempo son iguales. En términos de X_A y X_B tenemos $C_A X_A = C_B X_B$ de donde:

$$C_A = C_{A0}(1 - X_A) \quad (20)$$

$$C_B = C_{B0}(1 - X_B) \quad (21)$$

Derivando (20)

$$dC_A = 0 - C_{A0} dX_A$$

$$-dC_A = C_{A0} dX_A$$

Sustituyendo en (19):

$$-r_A = C_{A0} \frac{dX_A}{dt} = k(C_{A0} - C_{A0}X_A)(C_{B0} - C_{B0}X_B) \quad (22)$$

Si la relación molar inicial es $M = C_{B0}/C_{A0}$ implica:

$$C_{B0} = M C_{A0} \quad (23)$$

Sustituyendo (23) en (22):

$$-r_A = C_{A0} \frac{dX_A}{dt} = k C_{A0} (1 - X_A)(M C_{A0} - C_A X_A) \quad (24)$$

Separando factores la ecuación a integrar es la siguiente considerando una densidad constante.

$$\int_{X_A=0}^{X_A} \frac{dX_A}{(1 - X_A)(M - X_A)} = C_{A0} k \int_{t=0}^t dt \quad (25)$$

$$\int_{X_A=0}^{X_A} \frac{dX_A}{(1 - X_A)(M - X_A)} = C_{A0} k \int_{t=0}^t dt = C_{A0} k t \quad (25')$$

$$\frac{1}{(1 - X_A)(M - X_A)} = \frac{A}{(1 - X_A)} + \frac{B}{(M - X_A)} \quad (26)$$

$$1 = A(M - X_A) + B(1 - X_A) \quad (27)$$

$$1 = AM - AX_A + B - BX_A \quad (28)$$

$$1 = (AM + B) - X_A(A + B) \quad (29)$$

$$-X_A(A + B) = 0 \quad (30)$$

$$AM + B = 1 \quad (31)$$

$$-A - B = 0 \quad (32)$$

$$MA + B = 0 \quad (32')$$

Sumando (32) y (32') :

$$-A + AM = 1 \quad (33)$$

$$A(M - 1) = 1 \quad (34)$$

$$A = \frac{1}{M - 1} \quad (35)$$

Sustituyendo (35) en (31) :

$$\frac{1}{M - 1} + B = 1 \quad (36)$$

$$B = 1 - \frac{1}{M - 1} = \frac{M - 1 - 1}{M - 1} = \frac{M - 2}{M - 1} = \frac{1}{1 - M} \quad (37)$$

Sustituyendo (35) en el primer término de (26):

$$\begin{aligned} & - \frac{1}{M - 1} \int_{X_A=0}^{X_A} \frac{dX_A}{1 - X_A} = - \frac{1}{M - 1} \ln(1 - X_A) \Big|_0^{X_A} = \\ & = - \frac{1}{(M - 1)} \ln(1 - X_A) \quad (38a) \end{aligned}$$

Sustituyendo (37) en el segundo término de (26):

$$\begin{aligned} & - \frac{1}{1 - M} \int_{X_A=0}^{X_A} \frac{dX_A}{M - X_A} = - \frac{1}{1 - M} \ln(M - X_A) \Big|_0^{X_A} = \\ & = - \frac{1}{(1 - M)} \ln(M - X_A) \quad (38b) \end{aligned}$$

Reordenando:

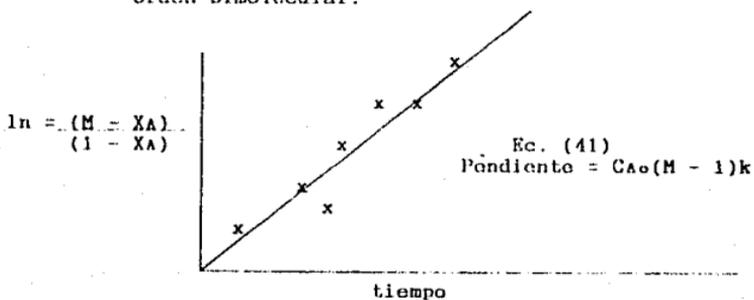
$$\frac{1}{(M - 1)} \ln \left(\frac{1 - X_A}{1 - M} \right) = C_{A0} k t \quad (39)$$

$$\frac{1}{(M - 1)} \ln \left(\frac{M - X_A}{1 - X_A} \right) = C_{A0} k t \quad (40)$$

Para $M \neq 1$

$$\ln \left(\frac{M - X_A}{1 - X_A} \right) = C_{A0} (M - 1) k t \quad (41)$$

Si los datos experimentales se ajustan a la ecuación (41), tendríamos en estudio una reacción de segundo orden bimolecular.



2.2.3 - Reacción de Segundo Orden (monomolecular irreversible).



La ecuación de rapidez de reacción se presenta a continuación:

$$-r_A = \frac{dC_A}{dt} = -kC_A^2 \quad \dots \dots \dots (42)$$

$$-dC_A = kdt \quad \dots \dots \dots (43)$$

$$C_A^2$$

Integrando, considerando la densidad constante:

$$-\int_{C_{A0}}^{C_A} C_A^{-2} dC_A = k \int_{t=0}^t dt \quad \dots \dots \dots (44)$$

$$-\frac{C_A^{-1}}{-1} \Big|_{C_{A0}}^{C_A} = kt \Big|_{t=0}^t \quad \dots \dots \dots (45)$$

$$\frac{1}{C_A} \Big|_{C_{A0}}^{C_A} = kt \Big|_{t=0}^t \quad \dots \dots \dots (46)$$

$$\frac{1}{C_A} - \frac{1}{C_{A0}} = kt \quad \dots \dots \dots (47)$$

Ordenando:

$$\frac{1}{C_A} = \frac{1}{C_{A0}} + kt \quad \dots \dots \dots (48)$$

$$\text{Si } C_A = C_{A0}(1 - X) \quad \dots \dots \dots (49)$$

$$\frac{1}{C_{A0}(1 - X)} - \frac{1}{C_{A0}} = kt \quad \dots \dots \dots (50)$$

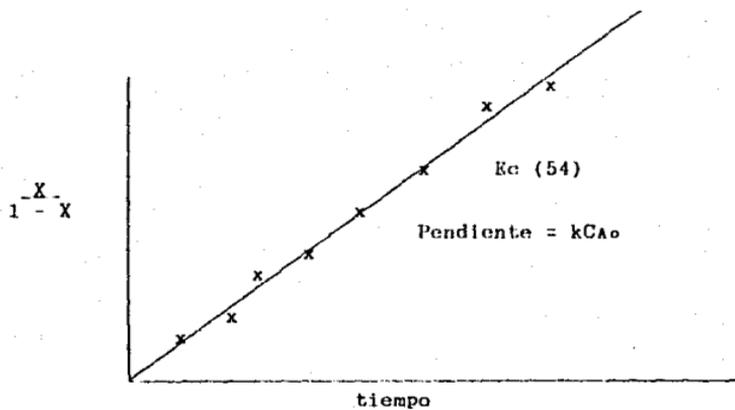
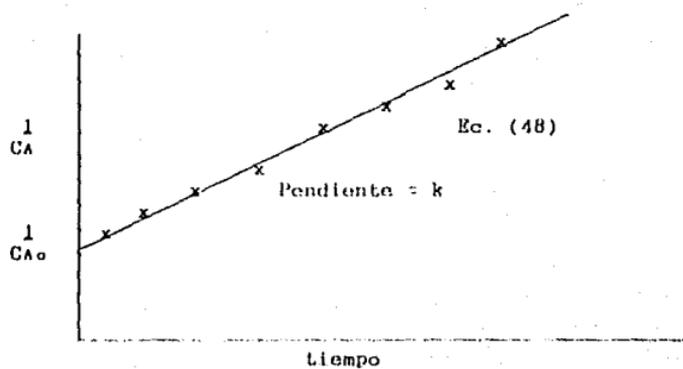
$$\frac{1}{C_{A0}} \frac{1}{1 - X} - \frac{1}{C_{A0}} = kt \quad \dots \dots \dots (51)$$

$$\frac{1}{C_{A0}} \frac{1 - 1 + X}{1 - X} = kt \quad \dots \dots \dots (52)$$

$$\frac{1}{C_{A0}} \frac{X}{1 - X} = kt \quad \dots \dots \dots (53)$$

$$\frac{-X}{1-X} = kCA_0t \quad (54)$$

Las ecuaciones que se ajustan a una línea recta son la (48), teniendo como ordenada al origen el inverso de la concentración inicial, y la (54), que no presenta ordenada al origen; los datos experimentales que se ajusten a estos modelos podrán considerarse como de una reacción de segundo orden monomolecular irreversible.



2.2.4.- Reacción de Tercer Orden (monomolecular irreversible)

3 A -----> PRODUCTOS

La ecuación de rapidez de reacción para este tipo de reacción es la siguiente:

$$-r_A = -\frac{dC_A}{dt} = kC_A^3 \quad \dots\dots\dots (55)$$

$$-dC_A = kdt \quad \dots\dots\dots (56)$$

$$(C_A)^3$$

Integrando, considerando que la densidad es constante:

$$-\int_{C_{A0}}^{C_A} (C_A)^{-3} dC_A = kt \int_{t=0}^t dt \quad \dots\dots\dots (57)$$

$$-\frac{(C_A)^{-2}}{-2} \Bigg|_{C_{A0}}^{C_A} = kt \Bigg|_{t=0}^t dt \quad \dots\dots\dots (58)$$

$$\frac{1}{2(C_A)^2} \Bigg|_{C_{A0}}^{C_A} = kt \Bigg|_{t=0}^t dt \quad \dots\dots\dots (59)$$

$$\frac{1}{2(C_A)^2} - \frac{1}{2(C_{A0})^2} = kt \quad \dots\dots\dots (60)$$

$$\frac{1}{(C_A)^2} - \frac{1}{(C_{A0})^2} = 2kt \quad \dots\dots\dots (61)$$

Ordenando:

$$\frac{1}{(C_A)^2} = \frac{1}{(C_{A0})^2} + 2kt \quad \dots\dots\dots (62)$$

Sustituyendo (49) en (61):

$$\frac{1}{(C_A)^2(1-X)^2} - \frac{1}{(C_{A0})^2} = 2kt \quad \dots\dots\dots (63)$$

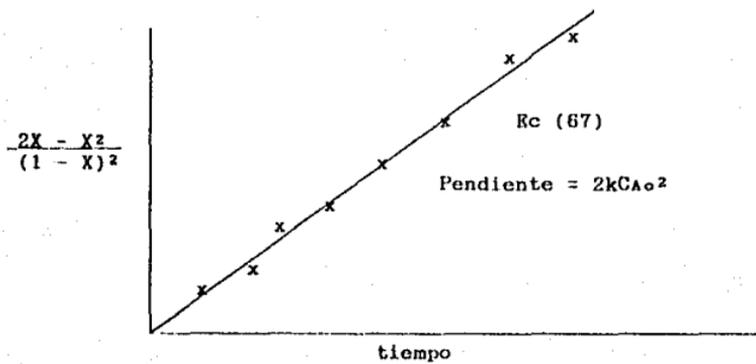
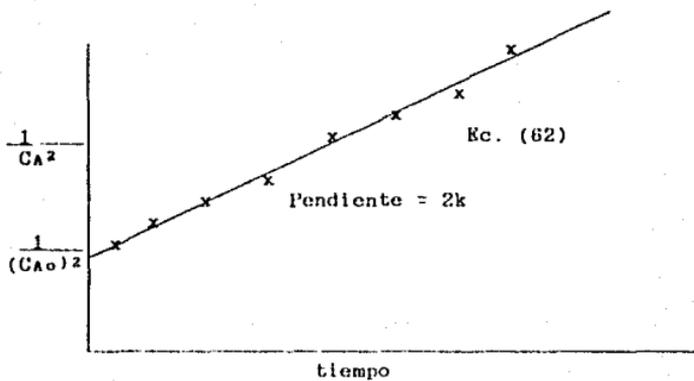
$$\frac{1}{(C_{A0})^2} \left[\frac{1}{(1-X)^2} - 1 \right] = 2kt \quad \dots\dots\dots (64)$$

$$\frac{1 - (1 - X)^2}{(1 - X)^2} = 2(CA_0)^2 kt \quad \dots\dots\dots (65)$$

$$\frac{1 - 1 + 2X - X^2}{(1 - X)^2} = 2CA^2 kt \quad \dots\dots\dots (66)$$

$$\frac{2X - X^2}{(1 - X)^2} = 2CA^2 kt \quad \dots\dots\dots (67)$$

En este modelo, las ecuaciones (62) y (67) son las que se ajustan a una línea recta. Teniendo las ecuación -- (62) una ordenada al origen que es el inverso del cuadrado de la concentración inicial elevada al cuadrado y una pendiente de dos veces la constante de velocidad de reacción.



2.2.5 - Reacción de Orden Cero: Una reacción de orden cero es aquella cuya rapidez de reacción es independiente de la concentración de los reactivos. La ecuación de rapidez de reacción para esta reacción es la siguiente:

$$-r_A = -\frac{dC_A}{dt} = k \quad \dots\dots\dots (68)$$

$$-r_A = -dC_A = kt \quad \dots\dots\dots (69)$$

Integrando, considerando la densidad constante:

$$-\int_{C_{A0}}^{C_A} dC_A = k \int_{t=0}^t dt \quad \dots\dots\dots (70)$$

$$-C_A \Big|_{C_{A0}}^{C_A} = k \Big|_{t=0}^t dt \quad \dots\dots\dots (71)$$

$$-(C_A - C_{A0}) = kt \quad \dots\dots\dots (72)$$

$$C_A = C_{A0} - kt \quad \dots\dots\dots (73)$$

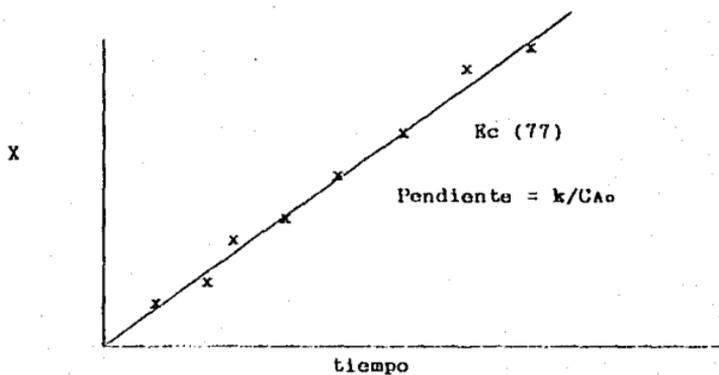
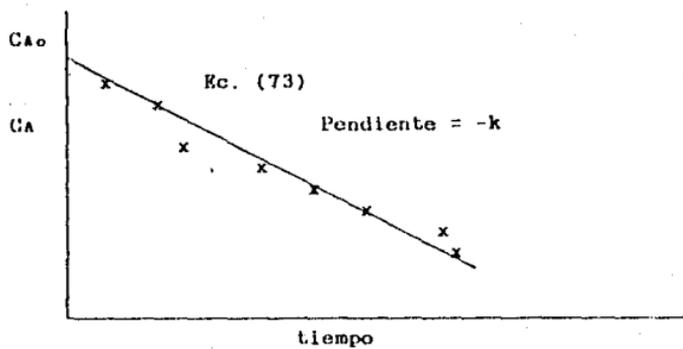
Sustituyendo (49) en (72):

$$-(C_{A0}(1-X) - C_{A0}) = kt \quad \dots\dots\dots (74)$$

$$-(C_{A0} - C_{A0}X - C_{A0}) = kt \quad \dots\dots\dots (75)$$

$$C_{A0}X = kt \quad \dots\dots\dots (76)$$

$$X = \frac{k_t}{C_{A0}} \quad \dots\dots\dots (77)$$



CAPITULO III

MONOGRAFIA DE LA VITAMINA B-1

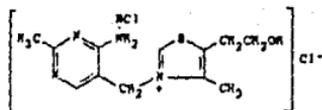
3.1 HISTORIA

Las vitaminas son compuestos orgánicos que se requieren en pequeñas cantidades para mantener el funcionamiento de muchos procesos biológicos. Pueden obtenerse sintéticamente o bien, dentro del organismo mediante síntesis bacteriana, en el intestino.

Las vitaminas se dividen en dos grandes grupos: las vitaminas hidrosolubles y las liposolubles. Las primeras son aquellas que en general son solubles en agua y no en lípidos; sin embargo, algunas son ligeramente solubles en ciertos solventes orgánicos. Estas vitaminas comprenden el Acido Ascórbico o Vitamina C, la Nicotinamida o Vitamina B-3, Pantotenato de Calcio o Vitamina B-5, la Riboflavina o Vitamina B-2, la Tiamina o Vitamina B-1, la Piridoxina o Vitamina B-6, la Cianocobalamina o Vitamina B-12 y el Acido Fólico.

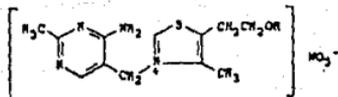
La Tiamina, llamada también Vitamina B-1, fue la primera vitamina que se estudió intensamente y que se obtuvo en forma cristalina. Al final del Siglo XIX, Fakiki observó por primera vez que una dieta adecuada reducía la incidencia del Beriberi. Ajikman, prueba que esta enfermedad podía curarse por la adición de las cáscaras de arroz en la dieta. Este hecho llevo a Funk a aislar de este material una sustancia cristalina; en estudios experimentales, esta sustancia prevenía y -

CLORHIDRATO DE TIAMINA



C H Cl N O S, P.M. 337.28
12 18 2 4

MONONITRATO DE TIAMINA



C H N O S, P.M. 327.36
12 17 5 4

curaba el Beriberi. Con la creencia de que esta sustancia era una amina, Funk la llamó Vitamina. La Tiamina se aisló en estado puro en 1926 por Jansen, Donath y Williams; Grewe y sus colaboradores elucidaron sus estructura en 1936.

3.2 REQUERIMIENTOS DIARIOS Y CAUSAS PRINCIPALES DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA B-1

La Vitamina B-1 existe en cantidades moderadas en la yema de huevo, en los guisantes, en el salvado, arroz, nueces, extracto de levadura y en algunos otros vegetales.

Los requerimientos diarios de Tiamina son los siguientes:

- a.- Adulto: 1.2 mg. de Tiamina.
- b.- Niños al nacer: 0.5 mg. de Tiamina.
- c.- Niños menores de 16 años: 1.5 mg. de Tiamina.

Las principales causas de la falta de Tiamina son:

- 1.- Alcoholismo crónico: Sustitución de alimentos por bebidas alcohólicas, trastornos gastrointestinales y defectuosa absorción de Tiamina.
- 2.- Embarazo: Especialmente en casos con vómito.
- 3.- Dietas restringidas: Por alergias y úlcera gastrointestinal.
- 4.- Afecciones febriles: Por aumento de metabolismo.

ENFERMEDADES POR DEFICIENCIA DE VITAMINA B-1

La deficiencia grave de Tiamina, causa el Beriberi Clásico y la deficiencia leve el Beriberi subclásico. Se dan a continuación sus principales rasgos.

3.3.1 El Beriberi Clásico se presenta en tres formas:

- 1.- Beriberi seco o forma neurótica: Se presenta como un cuadro polineuropático, pues existen lesiones degenerativas de los nervios periféricos, ganglios raquídeos y células anteriores a la médula. Aparecen dolores musculares, seguidos de debilidad y parálisis, especialmente en los miembros inferiores, acompañados de parestesias, anestesia, arreflexia y posteriormente atrofia muscular.
- 2.- Beriberi húmedo o forma cardíaca: Se presenta con un cuadro de insuficiencia cardíaca, debido a lesiones degenerativas del miocardio con edema intra y extra celular. Presenta además: taquicardia, agravamientos cardíacos con disminución de la resistencia periférica (vasodilatación), aumento de la presión venosa y congestiones viscerales (hígado).
- 3.- Beriberi cerebral o síndrome de Wernicke: Se observa generalmente en el alcoholismo y está caracterizado por parálisis ocular (oftalmoplejía), neuritis periférica, depresión y ansiedad.

3.3.2 El Beriberi sub-clásico: Es relativamente frecuente, - en especial en personas pobres o bien en el caso de -- institución de dietas mal equilibradas, principalmente si se presentan afecciones gastrointestinales y febriles. Este tipo de Beriberi también se presenta en -- tres formas:

- 1.- Manifestaciones nerviosas: Depresión intelectual, - irritabilidad psíquica, apatía, disminución de la capacidad de trabajo, dolores de los miembros inferiores y lumbares.
- 2.- Trastornos gastrointestinales: Pérdida de apetito, - náuseas, vómito y constipación.
- 3.- Manifestaciones cardiovasculares: Palpitaciones, - taquicardia, hipertensión arterial y mareos.

La Tiamina se absorbe fácil y completamente cuando se admi-- nistra por vía subcutánea o intramuscular, pero cuando se su-- ministra por vía bucal, la absorción intestinal (intestino -- delgado) es limitada, perdiéndose una buena parte, entre 20 y 70 % en las heces, especialmente cuando se administra en do-- sis altas o existe diarrea. La Tiamina se almacena principal-- mente en el hígado, cerebro y corazón.

La Tiamina es una sustancia generalmente inocua; sin embargo, cuando se administra por vía intravenosa se puede producir -- una sensibilización alérgica y con ello un cuadro de shock --

anafiláctico, sólo es recomendable la administración por vía intravenosa en casos muy graves.

CAPITULO IV

PROCESO DE FABRICACION DE LA CAPSULA DE GELATINA BLANDA

4.1.- METODO DE FABRICACION

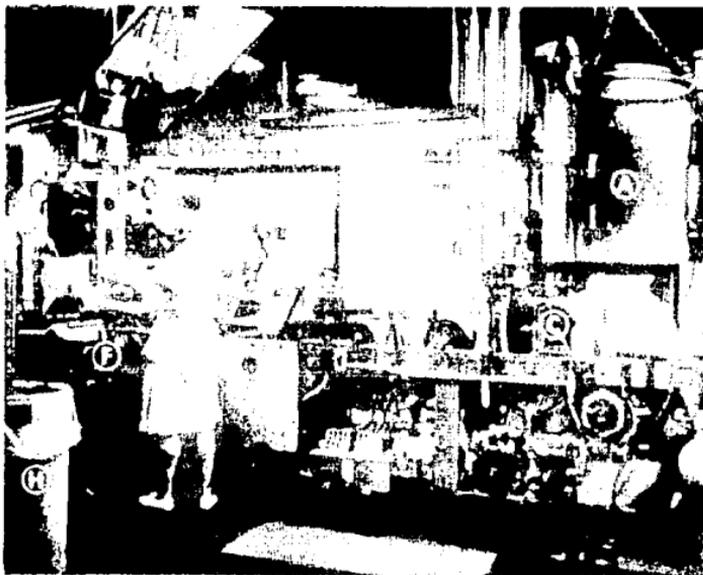
Desde mediados del Siglo XIX se han fabricado las cápsulas de gelatina blanda. Originalmente se fabricaban una a una en un molde de cuero, posteriormente se utilizaron moldes metálicos para dar forma a las cápsulas, las cuales se llenaban con un cuenta gotas medicinal y eran selladas a mano con una pequeña gota de gelatina fundida. Desde aquellos primeros días, muchos métodos de encapsulado han sido propuestos y patentados.

Como tecnología avanzada, los moldes de metal individuales -- dieron la pauta para producir en mayor cantidad las unidades y éstos eventualmente, los moldes de rodillos rotatorios. El proceso de platos es el proceso comercial de fabricación más antiguo. (fig. #1)

Varias compañías utilizan este proceso para la fabricación de productos en cápsula de gelatina blanda. El proceso de platos es un proceso por etapas y el equipo está principalmente compuesto de cuatro unidades:

- 1.- Máquina para preparación de la lámina de gelatina.
- 2.- Plato de cavidades o molde.
- 3.- Unidad automática de llenado.
- 4.- Prensa de molde.

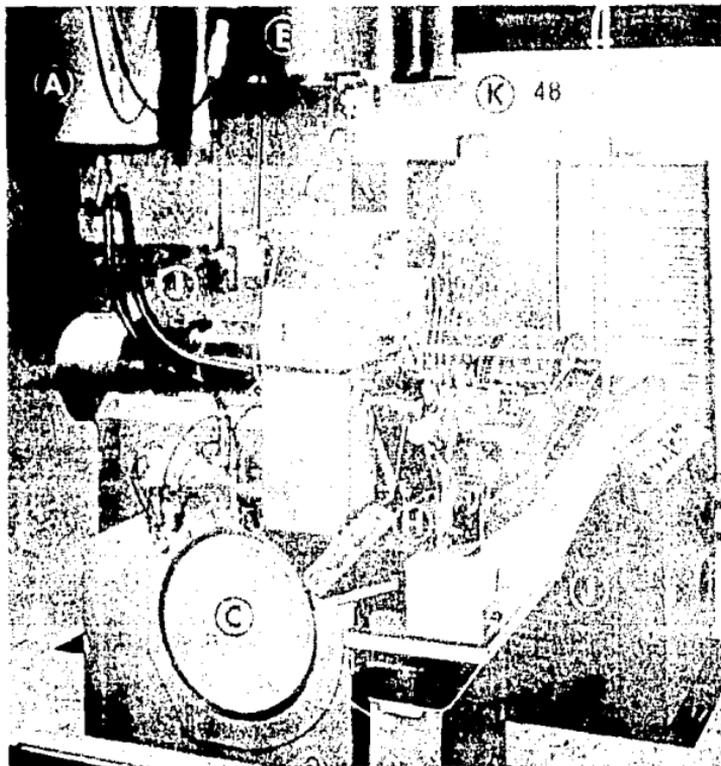
FIG. #1



EQUIPO DEL PROCESO DE PLATOS:

- A) Tanque de gelatina.
- B) Vertedor de gelatina.
- C) Tambor formador de la película de gelatina.
- D) Soporte de la película de gelatina.
- E) Tanque medicinal y unidad de llenado.
- F) Molde.
- G) Prensa de moldes.
- H) Contenedor de gelatina sobrante.

FIG. #2



EQUIPO DEL PROCESO DE MOLDES ROTATORIOS.

- A) Tanque de gelatina.
- B) Vertedor de gelatina.
- C) Tambor formador de la película de gelatina.
- D) Baño lubricante de aceite mineral.
- K) Tanque medicinal.
- F) Bomba medicinal.
- G) Mecanismo de encapsulado.
- H) Transportador de cápsulas
- I) Lavador de cápsulas.
- J) Presecador de canastas rotatorias.
- K) Túnel secador de cápsulas.
- L) Contenedor de gelatina sobrante.

En la fabricación de cápsulas, dos operarios se alternan para llenar y prensar los moldes, mientras otro atiende la máquina de laminación y mantiene el producto en el equipo de llenado. El operador coloca una lámina de gelatina preformada sobre el molde inferior y sobre ésta aplica vacío que hace que la gelatina se introduzca en las cavidades para formar la mitad inferior de la cápsula. Entonces, estas cavidades se llenan automáticamente con líquido o pasta que va ser encapsulada. Una vez que ésto se ha realizado, el operador coloca una segunda lámina de gelatina sobre la primera que ya contiene el producto y que formará la parte superior de la cápsula e inserta el molde en la prensa; una vez que la cápsula se ha formado, se remueve el molde de la prensa y el operador quita el exceso de gelatina, retira las cápsulas del molde hacia una tolva y las coloca posteriormente en charolas para su secado.

En 1933, R.P. Sherer inventó la máquina de moldes rotatorios la cual funciona bajo un sistema continuo.

Antes de este invento, las cápsulas de gelatina blanda no eran muy favorecidas dentro de la industria farmacéutica, a causa de la gran cantidad de material (15-20%) que se perdía durante la fabricación y la variación de contenido neto en la cápsula (posiblemente entre 20-40%). El proceso de moldes rotatorios reduce la pérdida del material durante la fabricación a niveles despreciables y la variación de peso fluctúa entre \pm 1-3%.

Este método de fabricación se explicará más adelante. Para una máxima eficiencia de producción, el proceso continuo demanda que se trabaje 24 hrs. por día y cinco días a la semana (fig. #2).

Las formulaciones de productos polivitamínicos deben ser diseñadas para mantener sus características físicas, el tiempo que dure la fabricación. Ya que de lo contrario puede suceder una reacción entre componentes, impidiendo de esta forma que el producto sea encapsulado.

4.2.- NATURALEZA DE LA CORTEZA DE LA CAPSULA.

La corteza de la cápsula está básicamente compuesta de gredina, un plastificante y agua, y puede contener ingredientes adicionales como conservadores, agentes colorantes, opacantes saborizantes y entéricos para asegurar los efectos deseados.

La gredina utilizada es grado USP con especificaciones adicionales requeridas por el fabricante, estas especificaciones son el "bloom", viscosidad y contenido de hierro.

El "bloom" o capacidad de gelificación determina el costo de la gelatina y varía de acuerdo a los requerimientos de los fabricantes de cápsulas, pero podría estar dentro de un rango de 150 a 220 gramos bloom. El bloom es la medición de la fuerza cohesiva del entrecruzamiento que ocurre entre las moléculas de gelatina y es proporcional al peso molecular de la misma. Este se determina midiendo el peso en gramos necesarios para mover un pistón de plástico de 0.5 pulg. de diámetro y 4 mm de espesor, en un gel de gredina al 6.66% que se ha mantenido a 10 grados centígrados durante 17 hrs.

La viscosidad de la gredina también es determinada a una concentración de 6.66% de gelatina en agua, muestra que se ha mantenido a 60 grados centígrados durante 17 hrs, siendo una medida de la longitud de la cadena molecular y determina las características de la fabricación de la película de gelatina.

Estas características se basan en estándares de formulaciones de gelatina, que ayudan a la producción en el momento del sellado térmico y define las condiciones de secado.

El rango de viscosidad para que la gelatina sea formada es -- 25 - 45 milipoise (mp), teniendo los fabricantes de gelatina un rango de 38 +2 mp.. Por ejemplo, gelatinas que tienen una viscosidad menor de 36 mp., podrían producir una masa con poca consistencia y películas con poca fuerza, que requerirán temperatura de sellado menor a la normal (37-40 grados centígrados) y largos periodos de secado, produciendo una cápsula que es poco firme, pegajosa y posiblemente deforme. Viscosidades elevadas, arriba de 40 mp. podrían producir una masa dura y -- películas de alta resistencia que requerirán temperaturas de -- sellado arriba de lo normal, con cortos periodos de secado, -- cápsulas duras y propensas a romperse.

El hierro siempre esta presente en la materia prima de gelatina y su concentración por lo regular depende del hierro --- contenido en el agua utilizada en su proceso de obtención. -- Las gelatinas utilizadas en la fabricación de cápsulas de gelatina blanda no deben contener más de 15 ppm de este elemento, por sus posibles reacciones de color con compuestos orgánicos.

Los plastificantes utilizados en la producción de gelatina -- masa son relativamente pocos. Los más utilizados son la glicerina USP, sorbitol especial grado farmacéutico y combina---

ciones de éstos. La relación de plastificante seco a gelatina seca determina la dureza de la corteza de la cápsula, suponiendo que no hay efecto por el material encapsulado. El plastificante se selecciona de acuerdo al uso de producto o el área geográfica donde va a ser vendido, también se toma en cuenta los posibles efectos del material encapsulado sobre la corteza de la gelatina.

4.3.- NATURALEZA DEL CONTENIDO DE LA CÁPSULA.

Las cápsulas de gelatina blanda son utilizadas para contener una gran variedad de líquidos y sólidos en suspensión. El contenido por lo regular es un líquido o una combinación de líquidos miscibles, o una solución de sólido(s) en un líquido o la suspensión de un sólido(s) en un líquido(s). Todos los productos que van a ser encapsulados son formulados para producir el menor tamaño de cápsula posible con una gran variedad de ingredientes, estabilidad física, efectividad terapéutica y alta eficiencia de producción. Los tamaños recomendados para uso humano son 20 mínimas oblonga, 10 mínimas oval, y 9 mínimas redondo o menores a éstos. (fig #3).

Los líquidos son una parte fundamental en el contenido de la cápsula, la variedad de líquidos que pueden ser encapsulados y su función como ingredientes activos o como excipientes en las formulaciones pueden ser clasificados en tres categorías:

- 1.- Líquidos miscibles en agua, volátiles y no volátiles, - aceite vegetal y compuestos aromáticos, alifáticos, clorados, éteres, ésteres, alcoholes y ácidos orgánicos.
- 2.- Líquidos miscibles en agua y no volátiles como el propilenglicol y agentes emulsificantes y dispersantes como el polisorbato 80.

FIG. #3



TAMANOS Y FORMAS DE CAPSULA DE GELATINA BLANDA
(CORTESIA DE GELICAPS EXPORTADORA DE MEXICO, S.A. DE C.V.)

3.- Los compuestos miscibles en agua y relativamente volátiles--
los como la glicorina y alcohol isopropilico al 100% (si
la cápsula se mantiene seca), pueden ser encapsulados con
restricciones como pueden ser las concentraciones o las -
condiciones de empaque.

Los líquidos o combinaciones de líquidos que van a ser encap-
sulados deben observar las siguientes características:

- 1.- Fluir por gravedad a una temperatura de 35 grados centí-
grados.
- 2.- Viscosidad de 0.222 cp. a 3,000 cp. a 25 grados centígra-
dos.

El tamaño mínimo de la cápsula depende de la dosis deseada a
suministrar, el volumen mínimo de contenido se calcula a par-
tir de la gravedad específica del líquido. La forma se esco-
ge de las que ofrecen los diversos tipos de moldes y el tama-
ño de éste se determina teniendo como base el volumen mínimo
del material que va a ser encapsulado.

Los líquidos que no pueden ser encapsulados son aquéllos que
contienen agua (más de 5%) y compuestos orgánicos volátiles -
como alcoholes, cetonas, ácidos y aminas ya que éstos migran
fácilmente a través de la corteza de gelatina.

En caso de que los sólidos no sean suficientemente solubles -

en líquidos, son encapsulados como suspensiones. La mayoría de los compuestos orgánicos e inorgánicos pueden ser encapsulados. Los materiales deben tener un tamaño de partícula de malla 80 o aún más finas, para evitar que se presenten problemas durante la fabricación y para aumentar la homogeneidad de la suspensión. El encapsulado de suspensiones es la base de que existen un considerable número de productos que se encuentran actualmente en el mercado. En general, las suspensiones deben tener las mismas características de fluidez que los líquidos, y los sólidos deben permanecer en suspensión para asegurar el encapsulado de una mezcla homogénea.

Los agentes suspensores típicos son:

Tipo	Concentración de base oleosa (%)
Cera de abejas	5%
Estearatos animales	1 - 6%
Mezcla de ceras (*)	10 - 30%
Monoestearato de aluminio	3 - 5%
Etocel (100 cps) (#)	5 - 10 %

Tipo	Concentración en base no oleosa (%)
Polietilenglicol 4000 y 6000	1 - 15%
Sólidos no iónicos	10%
Glicol-ésteres sólidos	10%

(*) 1 parte de aceite de soya hidrogenada.

1 parte de cera amarilla NF.

4 partes de manteca vegetal (p.f. 33-38 grados centgs.).

(#) Se utiliza con líquidos orgánicos volátiles como

cloruro de butilo, tolueno, tetracloroetileno y benceno.

4.4.- PROCESO DE ENCAPSULDO

El proceso de encapsulado se puede dividir principalmente en cuatro diferentes departamentos:

- Departamento de preparación de gelatinas.
- Departamento de contenidos o formulaciones.
- Departamento de encapsulado y secado.
- Departamento de inspección y empaque.

Estas áreas conforman una planta típica para la fabricación de cápsulas de gelatina blanda y todas, excepto el área de -- gelatinas, deben tener sistema de aire acondicionado para a-- asegurar las condiciones óptimas de la película de gelatina, -- secado y limpieza.

4.4.1.- Departamento de preparación de gelatinas: Los ingred-- dientes que constituyen la gelatina masa son pesados cuidadosamente y depositados en el equipo de mezclado Como paso inicial se coloca la grenetina, se le añade posteriormente el plastificante y el agua, dando como resultado una masa esponjosa, que es transferida a un tanque de fundición que se somete a vacío de 485 mm de mercurio para la Ciudad de México, con el objeto -- de evitar la presencia de burbujas de aire en la ge-- latina masa e inmediatamente se calienta el tanque a 90 grados centígrados. El tiempo de mezclado es de 25 minutos para 200 kg. de mezcla y de 3.5 hrs. para el

proceso de fundición. Una vez que ha terminado la fundición se obtiene una masa fluida, que puede ser coloreada y debe mantenerse, antes y durante la fabricación de la cápsula, a una temperatura entre 57-60 grados centígrados.

4.4.2.- Departamento de formulaciones: Este departamento debe tener un área de pesado y mezclado que contenga todas las facilidades y equipo necesario para la preparación de una gran variedad de mezclas que pueden ser encapsuladas. El equipo típico podría incluir una báscula, tanques de acero inoxidable en los que pueden manejar de 30-500 lts. de mezcla, agitadores, molinos y un molino coloidal. El proceso inicial de mezclado para sólidos en suspensión, consiste en lo siguiente: el agente suspensor es fundido con una porción adecuada de líquido base, esta porción fundida se añade lentamente, con agitación constante al resto de líquido base y se espera a que toda la masa alcance una temperatura aproximada de 40 grados centígrados. Una vez que se ha alcanzado esta temperatura, los sólidos son agregados uno a uno, con el suficiente mezclado entre cada adición para asegurar la completa homogeneidad.

Los sólidos incompatibles son añadidos manteniendo una separación conveniente para evitar las posibles interacciones. Después de esto, la mezcla pasa por un proceso de homogenización, en el cual no se trata de

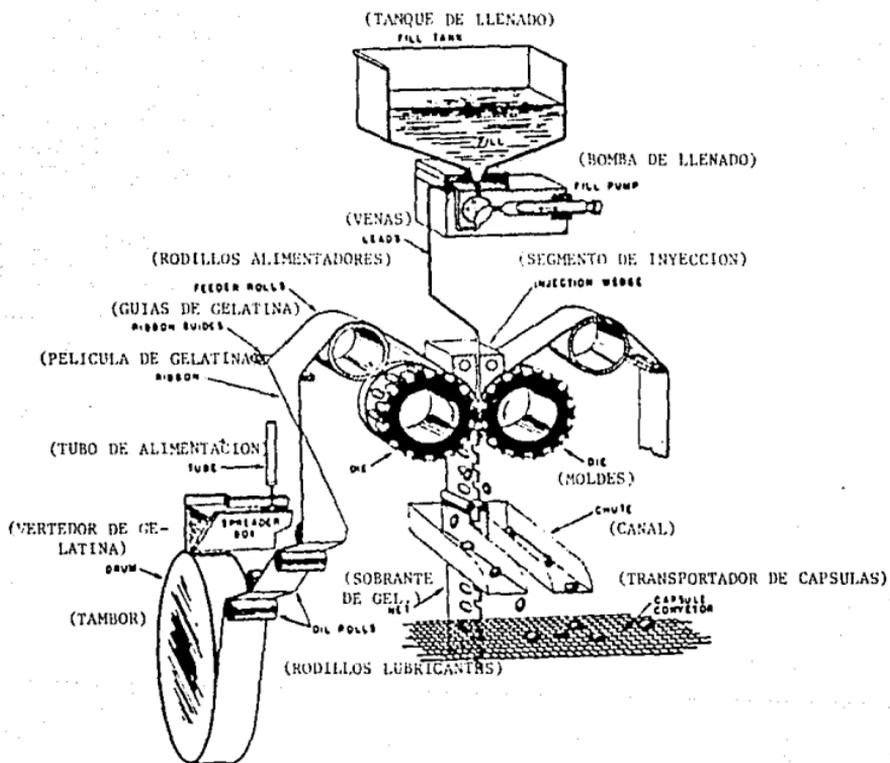
reducir el tamaño de partícula sino de romper las aglomeraciones o grumos de sólidos para tener la certeza de que todos los sólidos están en contacto con el líquido base. El siguiente proceso es someter a la mezcla a una deaeración. Esta es necesaria para evitar la pérdida de potencia debido a la oxidación y para mantener una uniformidad de dosificación durante la fabricación de la cápsula. Después de esto la mezcla está lista para encapsularse.

4.4.3.- Departamento de encapsulado y secado: Para la explicación del proceso de encapsulado nos apoyaremos en la fig. #4.

La gelatina masa es alimentada en los vertedores, situados en ambos lados de la máquina, éstos controlan automáticamente el espesor de la película de gelatina manteniendo el peso de la gelatina seca dentro de un límite entre \pm 5%.

Sobre los tambores rotatorios, los cuales están recibiendo un baño de aire frío (9-13 grados centígrados) se vierte la gelatina masa, formándose la película de gelatina, con espesor y consistencia controlada. Esta película pasa a través de un baño lubricante de aceite mineral y son guiadas hacia los cilindros de alimentación, pasando enseguida entre el segmento y los moldes rotatorios. En este punto la gelatina empieza a ser cortada por los molde para formar la cápsula.

FIG. #4



ESQUEMA DEL PROCESO DE MOLDES ROTATORIOS

El material que va a ser encapsulado fluye por gravedad hacia el interior de la bomba de desplazamiento positivo, la cual va a inyectar un volumen específico basado en la densidad del material encapsulado. El material es bombeado por conductos, válvula y segmento para llegar finalmente a la gelatina que está entre los moldes. En el fondo del segmento, por el cual corre la gelatina, se encuentran pequeños orificios alineados con las cavidades de los moldes y por éstos es inyectado el contenido. La mitad de la cápsula está casi formada cuando el material es expulsado por los orificios, forzando la gelatina a entrar en los moldes.

En este momento las cápsulas son simultáneamente llenadas, formadas, cortadas y herméticamente selladas. El número de cavidades en el molde, sus revoluciones por minuto determinan la producción del proceso de encapsulado. La velocidad puede variar entre 3 y 7 RPM, el ajuste de velocidad es necesaria atendiendo a la naturaleza del material que va a ser encapsulado. El segmento también cumple la función de fuente de calor, que da a la gelatina la temperatura apropiada (37-40 grados centígrados) para el sellado. El aceite mineral (lubricante) en la película de gelatina, es necesario para ayudar al deslizamiento de la gelatina por las diferentes partes de la máquina encapsuladora.

Aunque las cápsulas son llenadas por volumen, su contenido es controlado por peso. El peso del contenido se determina pesando la capsula fresca entera, ---- abriéndola y exprimiendo el contenido, lavando inmediatamente la corteza en un solvente adecuado y pesando la corteza. Por diferencia de pesos se sabe cuanto pesaba el contenido. La excepción a este procedimiento son las base miscibles en agua, las cuales toman inmediatamente agua de la corteza de gelatina, causando -- que el peso del contenido sea alto. Con productos de -- este tipo los pesos son tomados como guía, pero el --- verdadero control de volumen debe realizarse por volumen. Las cápsulas frescas, después de que han sido -- cortadas de la película de gelatina, son conducidas -- automáticamente a una unidad lavadora con nafta para -- remover el aceite mineral, posteriormente son presecadas en la unidad de secado y aire. Esta unidad de presecado remueve del 15-20 % del agua que contiene la -- cápsula. Las cápsulas son transportadas por corrientes de aire, en una serie de seis canastas, las cápsulas -- tardan en pasar por el tren de canastas entre 90 a 180 minutos, dependiendo del tamaño de las cápsulas y la -- velocidad de la máquina encapsuladora.

En la descarga de la unidad de presecado el operador coloca las cápsulas en charolas y al mismo tiempo da una rápida inspección visual para la detección de --- cápsulas rotas o con defectos físicos. El resultado

de esta inspección visual puede indicar que la máquina requiere algunos ajustes. Las cápsulas son transferidas al área de secado, donde las cápsulas son llevadas al equilibrio con aire, cuyas condiciones son 20-30% H.R. y 21-24 grados centígrados. El tiempo de secado es de 36-72 hrs. dependiendo de la forma y tamaño de la cápsula. Se considera que una cápsula está seca, si se encuentra con un contenido de agua en la corteza entre 6-10%.

4.4.4.- Departamento de inspección y empaque: La inspección - consiste fundamentalmente en separar cualquier cápsula defectuosa o extraña del producto que se está revisando.

Las cápsulas pueden presentar los siguientes defectos

- a.- Baja dosificación.
- b.- Alta dosificación.
- c.- Deformes.
- d.- Cápsulas con tono diferente de color.
- e.- Burbujas en la corteza.
- f.- Sellado deficiente.
- g.- Fugas.

La operación de inspección se puede realizar de dos formas:

vibrador, las cápsulas caen en los surcos guías de --
cápsulas, que conducen a éstas a los rodillos conver-
gentes, que han sido previamente calibrados. Debido a
la convergencia, rotación y ángulo de inclinación de
éstos, se logra la separación de las cápsulas, cayen-
do éstas en cualquiera de las tres secciones de alta,
baja o dosificación correcta, además se cuenta con --
una persona que está inspeccionando las cápsulas de -
dosificación correcta, para retirar cualquier cápsula
defectuosa que no hubiera sido separada por la máqui-
na.

Una vez que las cápsulas han sido inspeccionadas se -
encuentran listas para ser empacadas. Para realizar
esta operación se obtienen pesos promedio de mil cáp-
sulas muestreando el lote que ha sido inspeccionado y
se toma como base el peso que se repita con mayor ---
frecuencia. Este se extrapola para la cantidad de ---
cápsulas que pueda contener una caja de acuerdo a la
forma y tamaño de éstas.

CAPITULO V

METODO DE ANALISIS

5.1. - CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

La cromatografía en capa fina o delgada, conocida también como cromatografía en película delgada, apareció hace muchos años - (existen reportes desde 1931). En este método la fase estacionaria está depositada sobre una placa soporte de vidrio en forma de una capa fina y uniforme.

La fase estacionaria se prepara con material finamente pulverizado, por el cual mediante capilaridad se desplaza el solvente. El tiempo de desarrollo puede ser de sólo 30 minutos, para obtener una separación aceptable. El material pulverizado que recubre la placa se separa con facilidad con una navaja e incluso raspando con la uña. Esto significa que una mancha o zona puede separarse cuantitativamente, disolviéndose el compuesto requerido en un solvente adecuado, para el análisis colorimétrico o espectrofotométrico, ya que la fase estacionaria es normalmente inorgánica y hay poca posibilidad de que se encuentren sustancias contaminantes.

El espesor usual de la capa adsorbente depositada sobre el vidrio es de 250 micras para análisis cuantitativo, sin embargo los dispositivos comerciales permiten la extensión de capas de espesor hasta un máximo de 2 mm.

Uno de los aspectos más importantes de la cromatografía en papel o en capa fina es que en un sistema cromatográfico dado, el movimiento relativo de un compuesto con respecto al frente del disolvente es una propiedad característica y reproducible. En estos dos casos, se expresa el movimiento de un compuesto como un valor constante conocido como Rf o Rx.

$$R_f = \frac{\text{Distancia recorrida por la sustancia}}{\text{Distancia recorrida por el frente del solvente}}$$

$$R_x = \frac{\text{Distancia recorrida por la sustancia}}{\text{Distancia recorrida por una sustancia "x" estándar}}$$

El Rf (Rx) es una constante física para un compuesto dado, suponiendo que se especifican las condiciones de la cromatografía (es decir solvente, temperatura y naturaleza de la fase estacionaria). Esto significa que una vez que se ha calibrado un método de cromatografía para compuestos conocidos, cuyos Rf se han determinado en condiciones específicas, el método puede emplearse después para el análisis cualitativo de una mezcla. De esta forma se reconocen los componentes particulares sencillamente por el valor de sus Rf.

5.1.1 Preparación de placas: Las placas de vidrio deben limpiarse cuidadosamente, por ejemplo, lavándola con una solución alcalina o ácida y en el momento que va a utilizarse debe limpiarse con acetona para remover cualquier huella de grasa. El tamaño de la placa está deter-

minada por la naturaleza de la separación, pudiéndose - obtener una buena separación con un desarrollo de 10 cm por lo que la máxima longitud de las placas puede ser de 20 cms.

Suele agregarse al medio adsorbente sustancias fluo-- rescentes, que permiten localizar las manchas de los compo-- nentes separados, empleando una lámpara de luz ultravio-- leta.

La capa fina se prepara aplicando papilla del adsorbente elegido en un disolvente adecuado, sobre las placas de - vidrio. Normalmente, las papillas se preparan con agua, el mayor problema de esta técnica es conseguir una con-- sistencia adecuada. Si la papilla está demasiado diluida correrá rápidamente, dando lugar a capas excesivamente - finas. Por el contrario, si es muy espesa se extenderá - muy difícilmente, siendo fácil obtener líneas o grumos a lo largo de las placas.

El extendido de las placas puede realizarse por una se-- rie de métodos. El más sencillo consiste en sujetar a -- los lados de la placa una tira de cinta adhesiva, exten-- diendo la papilla mediante una varilla de vidrio que --- rueda a lo largo de la placa. Otro aparato sencillo con-- sistema consiste en una varilla de vidrio con un tubito de goma en cada extremo, que rueda para formar la capa. Variando el espesor de la cinta adhesiva o del tubito de

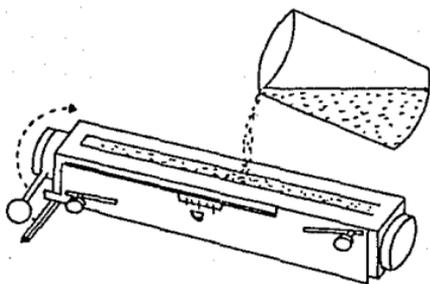
goma, pueden obtenerse capas de distintos espesores.

Sin embargo los mejores resultados pueden obtenerse con uno de los extendedores disponibles comercialmente, del tipo que se muestra en la fig. 5. Con este aparato, las placas de vidrio del mismo espesor se disponen en hilera en el soporte especial fig. 6, extendiendo la papilla -- adsorbente colocada sobre las placas de vidrio.

5.1.2 Activación: Las placas recubiertas se dejan secar en posición horizontal, a temperatura ambiente. El siguiente paso es activarlas, lo cual se consigue calentándolas a una temperatura de 100-105 °C. durante 30 min. lo que -- las hace adecuadas para la cromatografía de adsorción. -- Para las cromatografías de reparto sobre capas de celu-- losa o sílica gel es esencial cierta cantidad de hume-- dad. Esto se obtiene dejando las placas en contacto con la atmósfera. Esta operación recibe el nombre de desac-- tivado. Para compuestos hidrofóbicos o no polares es necesario un calentamiento más fuerte.

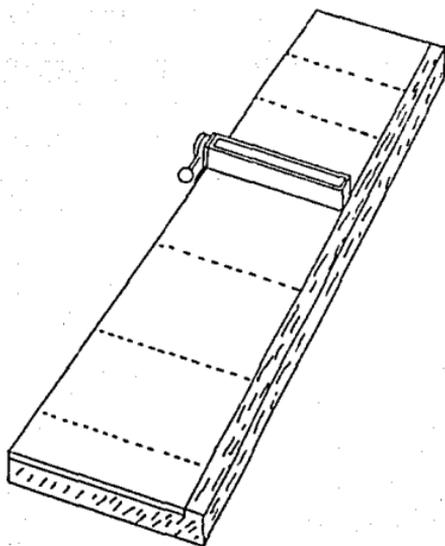
5.1.3 Aplicación de la muestra: La mezcla a separar debe estar disuelta de preferencia en un solvente fácilmente volá-- til. La cantidad de muestra aplicada depende de la sen-- sibilidad de los métodos de revelado de los componentes separados; pero con esta limitación, cuanto menor sea la cantidad de muestra que se aplique, mayor es la posibi--

FIG. #5



EXTENDEDOR COMERCIAL DE SILICA GEL

FIG. #6



SOPORTE ESPECIAL PARA PLACAS DE VIDRIO

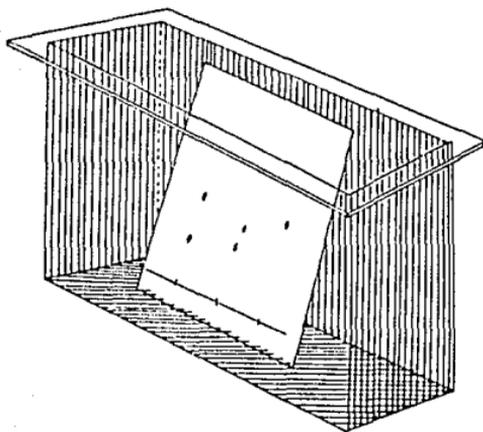
lidad de resolver los componentes en manchas bien definidas y separadas. Como regla apropiada cabe indicar, -- que la cantidad de 100 mcg. de material suele ser conveniente para lograr la separación.

El intervalo normal de volumen de aplicación se encuentra entre 5 y 100 microlitros, pudiendo aplicarse con -- una micropipeta. Para el trabajo cuantitativo conviene -- emplear una jeringa micrométrica con la que se puede --- controlar cuidadosamente la salida de solución, aplicándose un volumen conocido.

La mezcla debe colocarse en gotas tan pequeñas como sea posible para evitar las manchas difusas en el cromatograma. Si el solvente es extremadamente volátil, como el éter etílico, por ejemplo, puede bastar una pausa entre -- cada aplicación de la solución para permitir que se seque la gota; pero, en general se recomienda emplear un -- secador de aire caliente, para evaporar el solvente con rapidez.

5.1.4 Desarrollo del cromatograma: El desarrollo se lleva a -- cabo en cubetas de vidrio por medio de capilaridad fig.7 En la cámara se deja sencillamente reposar la placa, con su borde superior apoyado contra la pared de la cámara. El solvente se coloca en el fondo de ésta en un volumen suficiente para permitir que la placa se sumerja a una --

FIG. #7



CAMARA DE VIDRIO PARA EL DESARROLLO DE CROMATOGAMAS

profundidad de un centímetro. Teniendo en cuenta las pequeñas dimensiones de la cámara, el equilibrio con el vapor del solvente es bastante bueno, aunque se ha descrito un efecto de bordes que afecta la separación cerca de las aristas verticales de la placa, ésto puede evitarse colocando una tira ancha de papel filtro alrededor de las paredes de la cámara, sumergiéndola en el solvente y permitiendo así una saturación mayor y más uniforme de la atmósfera con el vapor del solvente.

Puede elegirse el tiempo de desarrollo, aunque para el trabajo cualitativo se practica un desplazamiento de 10 cms. del frente del solvente con relación al origen. Como la fase estacionaria se prepara con material finamente pulverizado, se logra un tiempo de desarrollo corto, frecuentemente próximo a los 30 min. La uniformidad de la capa favorece la suavidad de la separación y se aconseja incluir en la misma placa los patrones y las muestras problema.

5.1.5 Secado del cromatograma: Una vez que el cromatograma se ha desarrollado, retirar la placa de la cubeta e indicar la posición del frente del solvente con la punta de un lápiz, colocarla en forma horizontal y esperar a que el solvente se evapore. Cuando el solvente no es particu---

larmente volátil, por ejemplo el fenol, es necesario emplear un secador de aire caliente para secar los cromatogramas; para un conjunto grande de placas se recomienda emplear una estufa de secado, con regulación de temperatura y de la cual puede extraerse el vapor del solvente a través de un tubo de salida.

5.1.6 Revelado del cromatograma: Los compuestos fuertemente coloreados pueden detectarse con facilidad sobre un cromatograma, pero las manchas incoloras deben revelarse antes de poder ser examinadas. Una técnica útil, que a menudo sirve para inspeccionar el cromatograma, es el exámen con luz ultravioleta, a longitudes de onda de 260 nm, muchos compuestos orgánicos absorben luz o se vuelven fluorescentes. La fluorescencia frecuentemente destaca las manchas como áreas amarillo-verdosas o azules; mientras las especies que absorven U.V. se detectan como manchas negras sobre fondo fluorescente azulado.

El método más común para revelar manchas incoloras es tratar el cromatograma con un reactivo que forme un compuesto coloreado con el grupo funcional investigado, de esta manera los compuestos ácidos o alcalinos pueden revelarse por tratamiento con un colorante indicador ácido-base. Los aminoácidos pueden detectarse como manchas púrpuras después de la reacción con ninhidrina, las sustancias reductoras depositan manchas negras de plata al tratarlas con nitrito de plata amoniacal y muchos meta--

les pueden convertirse en sus sulfuros.

El agente de detección pueda utilizarse en forma de pulverización fina con un atomizador o por inmersión en forma de un baño de revelado, siendo más recomendable el de pulverización para la cromatografía en capa fina. Por supuesto, puede emplearse la cromatografía en trabajos radioquímicos, si los separados de una mezcla son radiactivos, el cromatograma desarrollado puede ponerse en contacto con papel fotográfico, sobre el que las áreas radiactivas actuarán de la misma forma que la luz imprimiendo su imagen. Después del revelado fotográfico aparecen como manchas negras.

Otro reactivo muy empleado son los vapores de yodo. En una cubeta que contiene en el fondo unos pocos cristales de yodo, se introduce el cromatograma y se deja durante algunos minutos. El yodo tiende a concentrarse en los sitios donde están los compuestos, por lo que aparecen como una mancha marrón oscuro, sobre un fondo amarillo pálido. En tanto que no reaccione el yodo con la sustancias, el método es extraordinariamente bueno como revelador no destructivo.

5.1.7 Cuantificación de los componentes separados: La elución de la manchas y bandas en cromatografía de capa delgada, es particularmente sencilla ya que ellas pueden ser removidas de la placa fácilmente con una navaja. El mate-

rial pulverulento que contiene la mancha, se coloca en un recipiente con el eluyente y se agita hasta eluir el compuesto, posteriormente se centrifuga hasta remover el sustrato. Una vez eluidos los componentes se cuantifican por el método apropiado.

5.1.8 Conservación del cromatograma: la conservación del cromatograma en capa fina es difícil y generalmente indeseable, puesto que las placas se utilizan muchas veces. El espesor de vidrio y la naturaleza tan delgada de la capa son obstáculos para guardar el cromatograma. La posición de las manchas después del revelado pueden dibujarse o fotografiarse, pero esto es pesado y exige bastante tiempo. Un método más conveniente es el pulverizado de la capa con una dispersión de un plástico transparente especial que la endurezca y permita observar el cromatograma. La película flexible que resulta de la capa se retira de la placa de vidrio y de esta forma puede guardarse indefinidamente.

5.2.- ANALISIS.

Valoración de la Vitamina B-1 (Clorhidrato de Tiamina)

5.2.1 Solución estándar: Pesar 20 mg. de Clorhidrato de Tiamina estándar, transferirlos a un matraz volumétrico de 10 ml. y aforar con ácido clorhídrico 0.1 N. la concentración resultante será $C = 2 \text{ mg Vit-B1/ml.}$

5.2.2 Preparación de las placas: (20x20 cm.) Sílica Gel GF254 (Merck).

- Pesar 30 grs. de sílica gel GF254 en un vaso de precipitado.
- Mezclar homogéneamente con 60 ml. de agua destilada, aproximadamente un minuto.
- Verter inmediatamente en el extensor (ajustando a 0.25 mm.), extender uniformemente en las placas y dejarlas secar aproximadamente 30 min. en contacto con la atmósfera. Extender rápidamente para evitar el fraguado.
- Activar las placas durante 30 mins. a 105 °C.
- Después de esto "rayar" la placa para cuatro corridas y un blanco, (problema 5 cm., estándar 3.5 cm., problema 5 cm., estándar 3.5 cm., 3 cm. blanco.

5.2.3 Preparación del problema:

- Tomar seis cápsulas y con una navaja cortar su corteza y vaciar su contenido en un vaso de precipitado de 100 ml. agitando constantemente. Transferir a otro vaso de precipitados de la misma capacidad 5.8 grs. de contenido.
- Adicionar 5 ml. de HCl 0.1 N al vaso de p.p. y agitar, manteniendo el vaso de p.p. en baño maría a 60 °C, separar la solución acuosa colocándola en un tubo de --- centrifuga. Realizar esta operación de 3-4 veces.
- Centrifugar la solución acuosa durante 10 min.
- Una vez centrifugada la solución se encontrarán tres - fases, sólida, acuosa y oleosa, separar esta última -- con la ayuda de una pipeta o jeringa.

5.2.4 Preparación del eluyente:

- El eluyente está formado por el sistema Dietanolamina, Metanol, Acido Fórmico (99%), Fosfato Dibásico de Sodio (0.15 M).
- Preparación de la solución de Fosfato Dibásico de Calcio (0.15 M): para preparar 25 ml. de la solución, pesar 1.0053 grs. de Fosfato Dibásico de Calcio Heptahidratado y aforarlo a 25 ml. con agua destilada.
- En un vaso de precipitados de 100 ml. preparar 45 ml. de sistema (Dietanolamina, Metanol, Acido Fórmico (99%) y Fosfato Dibásico de Calcio (0.15 M), en las siguientes proporciones en ml.: 2:30:3:10 , homogenizar y - pasar la mezcla a la cámara de cromatografía, cerrarla sellando la tapa con silicón y dejarla saturar durante

10 minutos.

5.2.5 Aplicación y cromatograma:

- Una vez preparada e identificada la placa de sílica aplicar con microjeringa de 50 o 100 microlitros en el siguiente orden, las soluciones problema (100 microlitros), estándar (50 microlitros). La placa se coloca en la cámara y se espera a que corra la cromatografía (30-45 min.). Ya que la cromatografía ha terminado, se retira la placa de la cámara y se espera a que el eluyente se evapore, la resolución se observa en luz U.V.

5.2.6 Separación de la Vitamina B-1:

- La vitamina B-1 se encuentra más o menos a la mitad del cromatograma, ya que este sistema tiene un Rf para la Vit. B-1 de 0.5. Separar de las cinco corridas la porción de sílica de interés de la placa de vidrio. Cada uno se coloca en un matraz volumétrico de 25 ml. Adicionar con pipeta volumétrica 10 ml. de Acido sulfúrico 0.1 N. a cada matraz y agitarlos durante cinco minutos, inmediatamente centrifugar por espacio de 10 minutos.

5.2.7 Determinación espectrofotométrica:

- Las lecturas de absorbancia se realizan al espectro ultravioleta a una longitud de onda de 247 nm. una vez que el aparato ha sido ajustado con el blanco.

Cálculos:

$$V_1 C_1 = V_2 C_2$$

$$V_1' C_1' = V_2' C_2'$$

$$C_2 = \frac{C_1 C_1}{V_2}$$

$$V_1' (M^*/V^*) = V_2' C_2'$$

$$C_2' = \frac{V_1' (M^*/V^*)}{V_2'}$$

$$A_{std} = \epsilon I C_2 = \epsilon I \frac{V_1 C_1}{V_2}$$

$$c_1 = \frac{A_{std} V_2}{V_1 C_1}$$

$$A_{prob} = \epsilon I \frac{M^* V_1'}{V^* V_2'}$$

$$c_1 = \frac{A_{prob} V^* V_2'}{M^* V_1'}$$

igualando los términos "C1" de ambas ecuaciones:

$$A_{std} \frac{V_2}{V_1 C_1} = A_{prob} \frac{V^* V_2'}{M^* V_1'}$$

$$M^* = \frac{A_{prob} V_1 C_1 V^* V_2'}{A_{std} V_2 V_1'}$$

$$m = \frac{M^*}{n}$$

Lista de símbolos y abreviaturas:

C₁ = Concentración inicial de estándar 2 mg vit B-1/ml.

V₁ = Volumen aplicado en la placa.

V₂ = Volumen de aforo de la porción de sílica separada.

C₂ = Concentración final del estándar para lectura.

V₁' = Volumen del problema aplicado en la placa.

V₂' = Volumen de aforo de la porción de sílica separada.

C₂' = Concentración final del problema para lectura.

C₁' = Concentración inicial del problema.

= M* mg de Vit. B-1 totales iniciales.
V* volumen de aforo inicial

m = mg. por cápsula.

n = Número de cápsulas.

ε = Coeficiente de absortividad molar (cap/mg cm)

l = Longitud de la celda (cm)

Para el problema en estudio:

$$m = \frac{1 \text{ Aprob} (0.050 \text{ ml}) (2 \text{ mg/ml}) (25 \text{ ml}) (10 \text{ ml})}{4 \text{ Astd} \quad (10 \text{ ml}) \quad (0.1 \text{ ml})}$$

$$m = 6.25 \frac{\text{Aprob}}{\text{Astd}}$$

5.3.- VALIDACION DEL METODO DE ANALISIS.

Para la validación del método de análisis se realizaron 16 -- cromatografías, tomando como estándar una solución de Clorhi-- drato de Tiamina, con una concentración de 2 mg Vit B-1/ml. -- (20 mg Vit B-1/10 ml HCl 0.1 N) y como problema una solución de Clorhidrato de Tiamina con una concentración de 3 mg. Vit.- B-1/ml. (30 mg. Vit. B-1/10 ml. HCl 0.1 N). Los resultados se muestran en la tabla 5.3.1.

Los diferentes tipos de errores que se pueden cometer y que a-- fectan las mediciones, son los siguientes:

Errores de medición.

Errores sistemáticos.

Errores estadísticos de medición.

Los errores de medición son aquellos que se deben a la natura-- leza de las mediciones físicas (longitud, presión, voltaje, - temperatura, etc.), a la persona que efectúa la medición, a -- los instrumentos y al sistema medido, ya que se ven afectados por pequeñas perturbaciones no perceptibles. Este error se --- puede reducir de magnitud con el uso de mejores métodos o ins-- trumentos, pero no se puede eliminar por completo.

Los errores sistemáticos son aquellos inherentes al aparato de medición, por ejemplo, si la balanza analítica está mal cali--

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

brada y se realizan pesadas tanto para el estándar como para el problema, las dos mediciones serán afectadas en la misma forma. Y no tienen que ver con consideraciones probabilísticas

Los errores estadísticos de medición son provocados por un gran número de pequeñas perturbaciones (errores elementales) que afectan las mediciones y cuyo efecto no se puede predecir. Por lo cual, estos errores no se pueden evitar o eliminar. Los errores elementales pueden deberse a pequeños cambios de temperatura, presión, humedad, pequeños movimientos de aire, partículas de polvo y campos electromagnéticos.

Basándose en la tabla 5.3.1 podemos obtener las siguientes propiedades estadísticas:

$$\text{MKDIA} \quad C_m = (1/n)(C_1 + \dots + C_n)$$

$$C_m = 3.006 \text{ mg Vit. B-1/cap.}$$

$$\text{DESVIACION} \quad s = \frac{(C_i - C)^2}{n-1}$$

$$s = 0.0550 \text{ mg Vit B-1/cap.}$$

Esta cantidad se puede considerar como una estimación de la desviación estándar de la población de donde se ha tomado la muestra y, por lo tanto, como una medida de la exactitud de las mediciones, por lo que "s" es llamado error cuadrático medio o sencillamente error medio.

Si dividimos el error medio entre la media del conjunto y lo multiplicamos por cien, obtendremos el error medio porcentual (EMP) para 1, 2 o 3 veces el error medio porcentual.

Si suponemos que el conjunto de mediciones se comporta normalmente, entonces el 99.7 % del área de la curva normal está contenida dentro del intervalo $C_m \pm 3s$.

Para	$s = 1;$	$KMP = (1)(0.0550/3.006)(100) = 1.83 \%$
	$s = 2;$	$EMP = (2)(0.0550/3.006)(100) = 3.66 \%$
	$s = 3;$	$KMP = (3)(0.0550/3.006)(100) = 5.49 \%$

Si analizamos la tabla 5.3.1 nos daremos cuenta que los datos caen en el intervalo $C_m \pm 2s$ o sea 3.006 ± 0.1100 mg Vit B-1/cap., por lo que podemos decir que tenemos un error máximo de 3.66 % en nuestras determinaciones cromatográficas y que nuestro método de análisis es confiable.

Tomando como base el análisis estadístico anterior y que la desviación estándar es de 1.83 % con respecto a la media, podemos afirmar que el método es reproducible y específico, ya que partiendo de concentraciones conocidas de Vit. B-1, llegamos a ellas después de aplicar el método de análisis.

5.3.1 ANALISIS DE MEDIA Y ERROR CUADRATICO MEDIO

MUESTRA	Aprob	Astd	Ci	(Ci - Cm)	(Ci - Cm) ²
1	0.51	0.34	3.00	0.0006	3.9063x10 ⁻⁷
2	0.52	0.35	2.97	0.0306	9.3789x10 ⁻⁴
3	0.34	0.23	2.95	0.0506	2.5629x10 ⁻³
4	0.42	0.27	3.11	0.1094	1.1963x10 ⁻²
5	0.52	0.34	3.06	0.0594	3.5254x10 ⁻³
6	0.51	0.33	3.09	0.0894	7.9879x10 ⁻³
7	0.52	0.34	3.00	0.0006	3.9063x10 ⁻⁷
8	0.50	0.34	2.94	0.0606	3.6754x10 ⁻³
9	0.44	0.29	3.03	0.0294	8.6289x10 ⁻⁴
10	0.38	0.26	2.92	0.0806	6.5004x10 ⁻³
11	0.50	0.33	3.03	0.0294	8.6289x10 ⁻⁴
12	0.56	0.37	2.97	0.0306	9.3789x10 ⁻⁴
13	0.52	0.34	3.00	0.0006	3.9063x10 ⁻⁷
14	0.53	0.35	3.03	0.0294	8.6289x10 ⁻⁴
15	0.50	0.34	2.94	0.0606	3.6754x10 ⁻³
16	0.46	0.31	2.97	0.0306	9.3789x10 ⁻⁴
sumatoria					4.5294x10 ⁻²

CAPITULO VI

PARTE EXPERIMENTAL.

Temperatura	54, 45 y 37 °C.
Conjunto por temperatura	2 (análisis y testigo)
Elementos por conjunto	12
Cápsulas por elemento	6
Envase	Frasco ámbar de PVC
Tapa	Polipropileno
Testigos	Se mantendrán en refrigeración

Identificación del envase (*):

- a.- Número de frasco.
- b.- Nombre del producto.
- c.- Lote del producto.
- d.- Temperatura.
- e.- Fecha de tiempo cero.
- f.- Fecha de análisis.

(*) Las etiquetas se hacen por duplicado, añadiendo a una de ellas un apóstrofe, para indicar que es la muestra testigo.

Como paso inicial se determinará la concentración del Clorhidrato de Tiamina en el producto a tiempo cero, anotando la fecha en cada uno de los frascos. Para cada una de las temperaturas de estabilidad, se colocan los dos conjuntos de muestras pertenecientes a la misma temperatura en la estufa, manteniendo una separación adecuada entre los frascos.

Las determinaciones del Clorhidrato de Tiamina se realizarán siguiendo el programa que se muestra en la fig. # 8.

El tiempo se medirá inicialmente en semanas y posteriormente se convertirán a días. Cada vez que se realice una determinación, tomamos como ejemplo la 1ra., 4ta. y 6ta. semanas. Para la primera semana se extraen de las tres estufas los frascos marcados con el número uno, esperando a que éstos alcancen la temperatura ambiente antes de seguir adelante, en total serán seis frascos, tres con apóstrofe y tres sin apóstrofe. Como para esa semana corresponde sólo realizar el análisis para temperatura de 54 °C. a los seis frascos se les anota la fecha y se realiza el análisis solamente al frasco identificado con el #1 y temp. 54 °C, los 5 frascos restantes se mantendrán en refrigeración.

Para la cuarta semana se hace exactamente lo mismo que en el caso anterior, sólo que esta vez se realizará el análisis a todos los frascos marcados con el #4 sin apóstrofe, colocando los frascos con apóstrofe (testigos) en refrigeración.

En la sexta semana, los seis frascos se mantendrán en refrigeración, -
ya que en esta semana, no hay que realizar análisis.

FIG. # 8

PROGRAMA DE DETERMINACIONES DE CLORHIDRATO DE TIAMINA

T K M P	S E M A N A S												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
54	*	*	*	*	*	*		*		*		*	
	*	*	*	*	*	*		*		*		*	
45	*				*	*		*		*		*	
	*				*	*		*		*		*	
37	*				*			*		*		*	
	*				*			*		*		*	

CAPITULO VII

TEMP	54 °C			45 °C			37 °C		
	días	Aprob	Astd	Cs-1	Aprob	Astd	Cs-1	Aprob	Astd
0	0.295	0.340	5.42	0.295	0.340	5.42	0.295	0.340	5.42
7	0.290	0.345	5.25						
22	0.200	0.320	3.91						
28	0.115	0.279	2.58						
36	0.120	0.230	3.26	0.115	0.220	3.27	0.263	0.290	5.65
40	0.116	0.350	2.07	0.256	0.364	4.40			
56	0.098	0.335	1.83	0.208	0.303	4.29	0.305	0.390	4.89
73	0.183	0.365	2.79	0.190	0.350	3.39	0.238	0.305	4.88
84				0.117	0.303	2.41	0.232	0.295	4.91

7.1. CUADRO DE RESULTADOS (1)

TKMP	54 °C			45 °C			37 °C		
	Aprob	Aetd	Ca-1	Aprob	Aetd	Ca-1	Aprob	Aetd	Ca-1
0	0.295	0.340	5.42	0.295	0.340	5.42	0.295	0.340	5.42
7	0.290	0.345	5.25						
22	0.200	0.320	3.91						
28	0.167	0.282	3.70						
36	0.120	0.230	3.26	0.223	0.159	4.46	0.220	0.270	5.11
40	0.152	0.318	2.99	0.256	0.364	4.40			
56	0.098	0.335	1.83	0.198	0.320	3.87	0.305	0.390	4.89
73	0.095	0.761	0.78	0.190	0.350	3.39	0.238	0.305	4.88
84				0.139	0.280	3.10	0.224	0.296	4.73

7.2. CUADRO DE RESULTADOS (11)

7.3 ANALISIS POR MINIMOS CUADRADOS
PARA LA ECUACION DE ORDEN CERO

TEMPERATURA	54 °C	45 °C	37 °C
TIEMPO (DIAS)	mg. Vit. B1/cap.	mg. Vit. B1/cap.	mg. Vit. B1/cap.
0	5.42	5.42	5.42
7	5.25		
22	3.91		
28	3.70		
36	3.26	4.46	5.11
40	2.99	4.40	
56	1.83	3.87	4.89
73	0.78	3.39	4.88
84		3.10	4.73
r ²	0.994794	0.998197	0.971354
r	-0.997394	-0.999098	-0.985573
a (C ₁₀)	5.519232	5.452820	5.402140
b (-k)	-0.064938	-0.027948	-0.007955

7.4 ECUACION DE ARRHENIUS
(Para reacción de Orden Cero)

T (°C)	T (°K)	k	1/T (°K ⁻¹) *10 ³	ln k
54	327	0.064938	3.0581	-2.734322
45	318	0.027948	3.1447	-3.577410
37	310	0.007955	3.2258	-4.833955

$$\ln k = \ln A - E/RT$$

$$k = Ae^{-E/RT}$$

ANALISIS POR MINIMOS CUADRADOS

$$r^2 = 0.982641$$

$$r = 0.991283$$

$$a = \ln A = 35.535225 ; A = 2.708645 \cdot 10^{15}$$

$$b = -E/R = -12,488.74291$$

$$k = 2.708645 \cdot 10^{15} e^{-12,488.74291/T}$$

7.5 ANALISIS POR MINIMOS CUADRADOS
 PARA LA ECUACION DE PRIMER ORDEN

TEMPERATURA	54 °C	45 °C	37 °C
TIEMPO (DIAS)	$-1/n \sum C_{B-1}/(C_{B-1})_0$	$-1/n \sum C_{B-1}/(C_{B-1})_0$	$-1/n \sum C_{B-1}/(C_{B-1})_0$
0	0.0	0.0	0.0
7	0.03187		
22	0.32656		
28	0.38176		
36	0.50837	0.19495	0.05890
40	0.59482	0.20849	
56	1.08578	0.33684	0.10290
73	1.93856	0.46927	0.10495
84		0.55869	0.13617
r ²	0.91305	0.98617	0.97192
r	0.95554	0.99306	0.98566
a	-0.21551	-0.02917	2.5938*10 ⁻³
b (k)	0.02516	6.7241*10 ⁻³	1.5661*10 ⁻³

7.6 ECUACION DE ARRHENIUS
(Para reacción de Primer Orden)

T (°C)	T (°K)	k	1/T (°K ⁻¹) *10 ³	ln k
54	327	-----	-----	-----
45	318	6.7241*10 ⁻³	3.1447	-5.002057
37	310	1.5661*10 ⁻³	3.2258	-6.459167

$$\ln k = \ln A - E/RT$$

$$k = Ae^{-(E/RT)}$$

ANALISIS POR MINIMOS CUADRADOS

$$r^2 = 1$$

$$r = 1$$

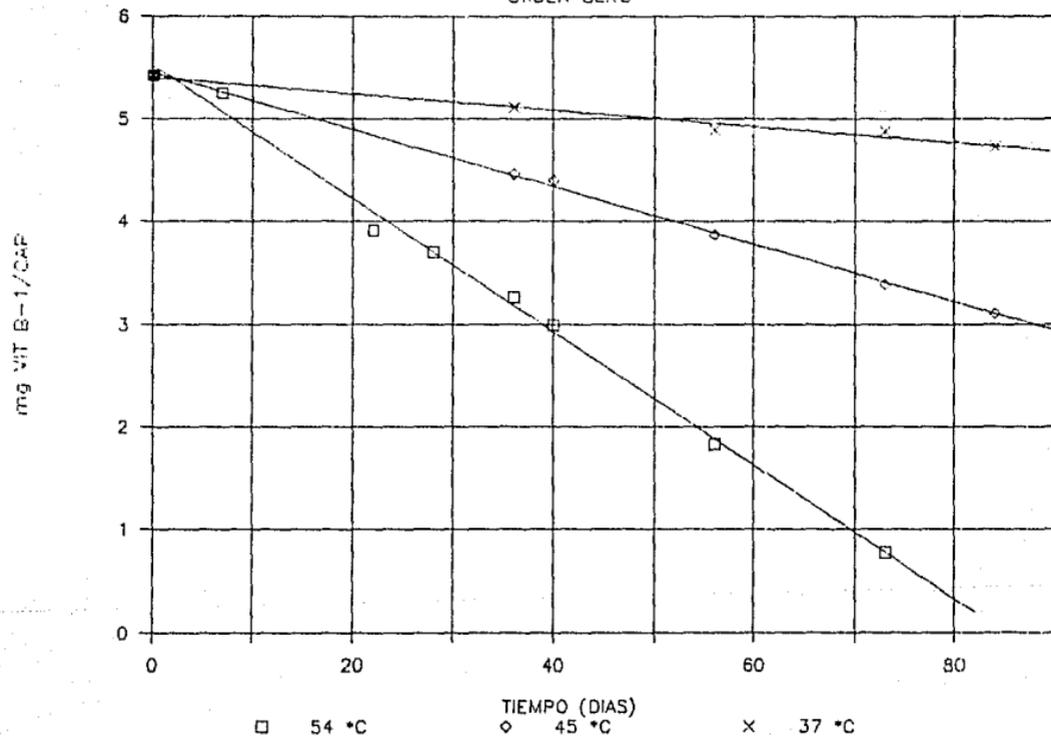
$$a = \ln A = 51.498241 ; A = 2.319540 \cdot 10^{22}$$

$$b = -E/R = -17,966.83244$$

$$k = 2.319540 \cdot 10^{22} e^{-(17,966.83244/T)}$$

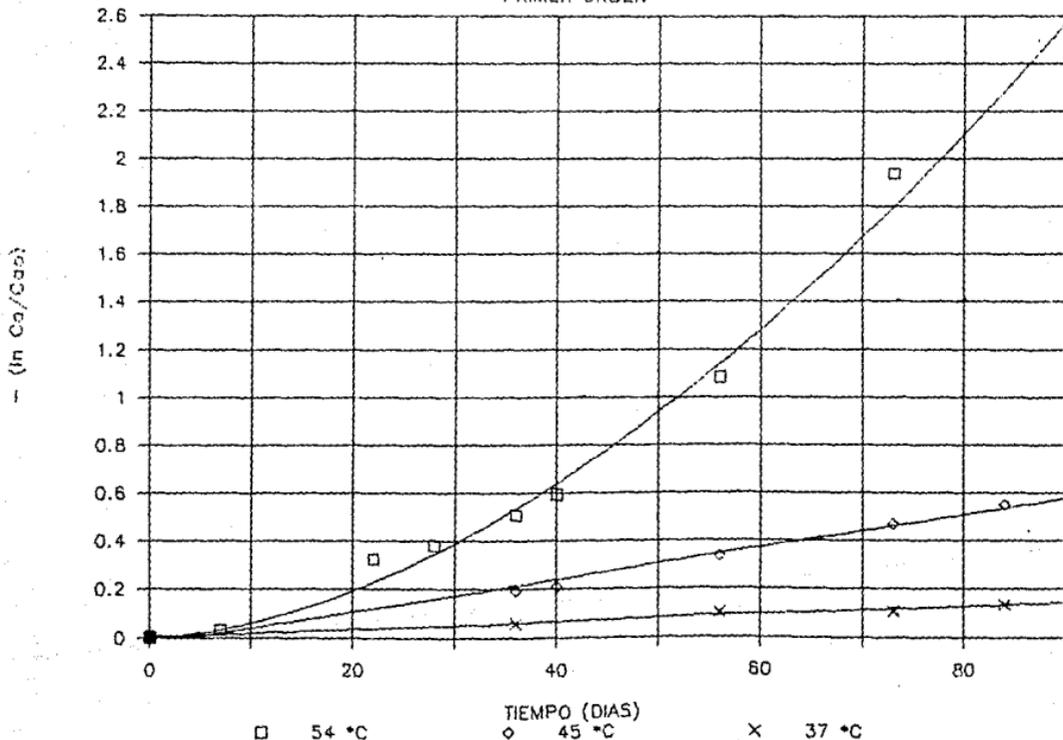
7.9.1 CONC. VIT. B-1 CONTRA TIEMPO

ORDEN CERO



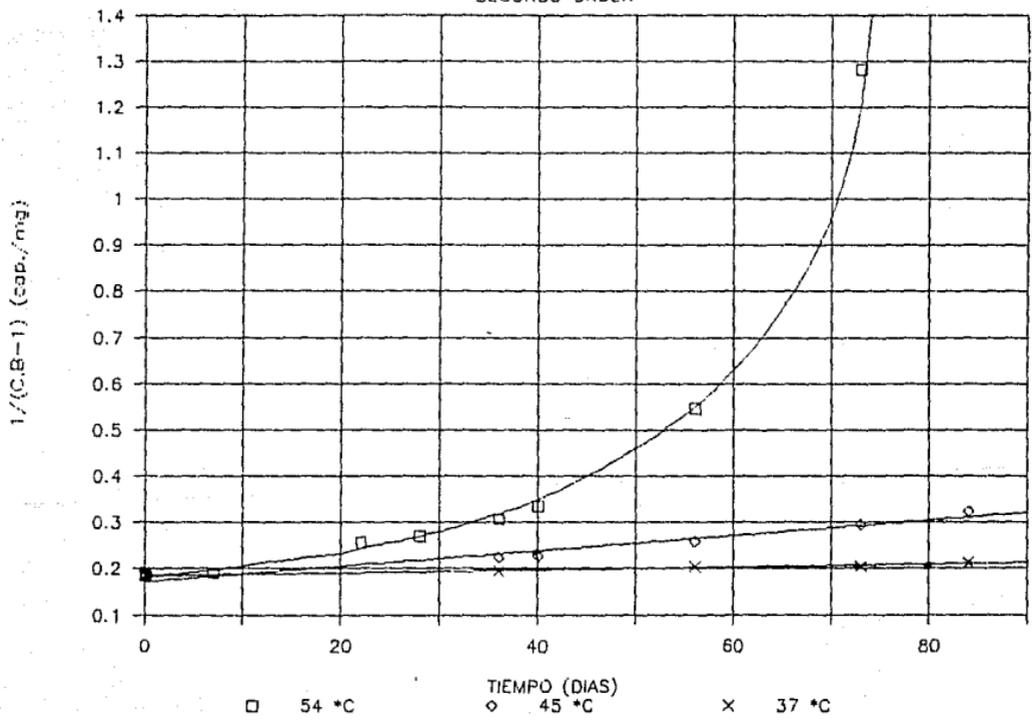
7.9.2 - $(\ln C_a/C_{a0})$ CONTRA TIEMPO

PRIMER ORDEN



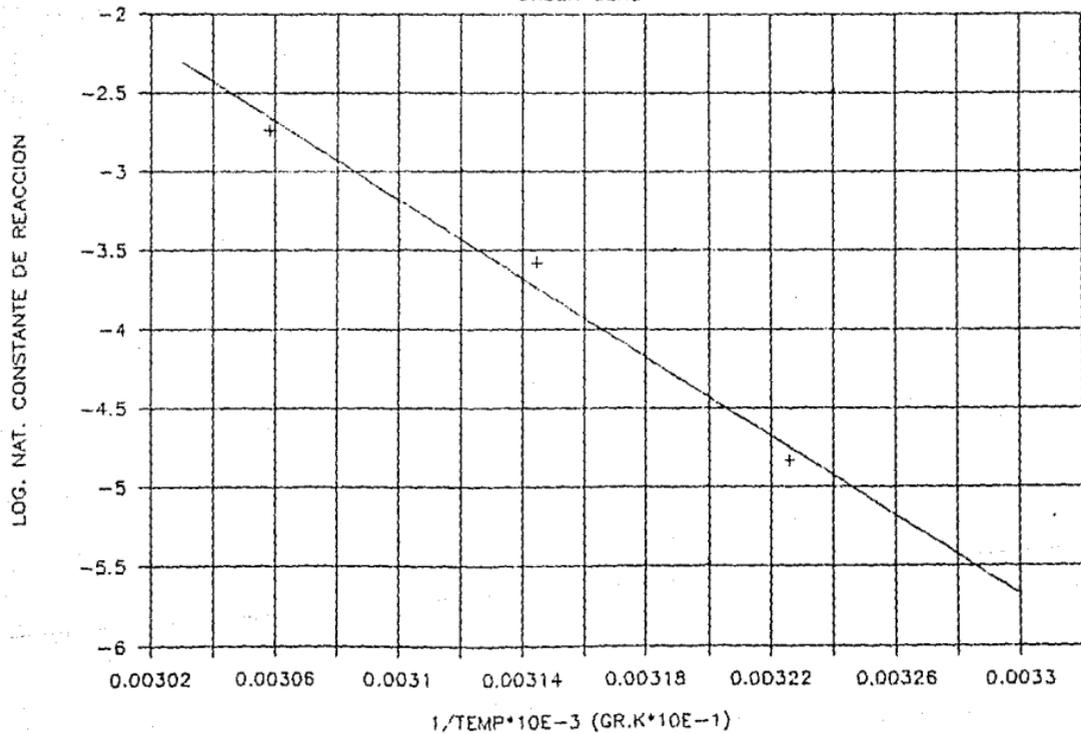
7.9.3 INV. CONC. VIT B-1 CONTRA TIEMPO

SEGUNDO ORDEN



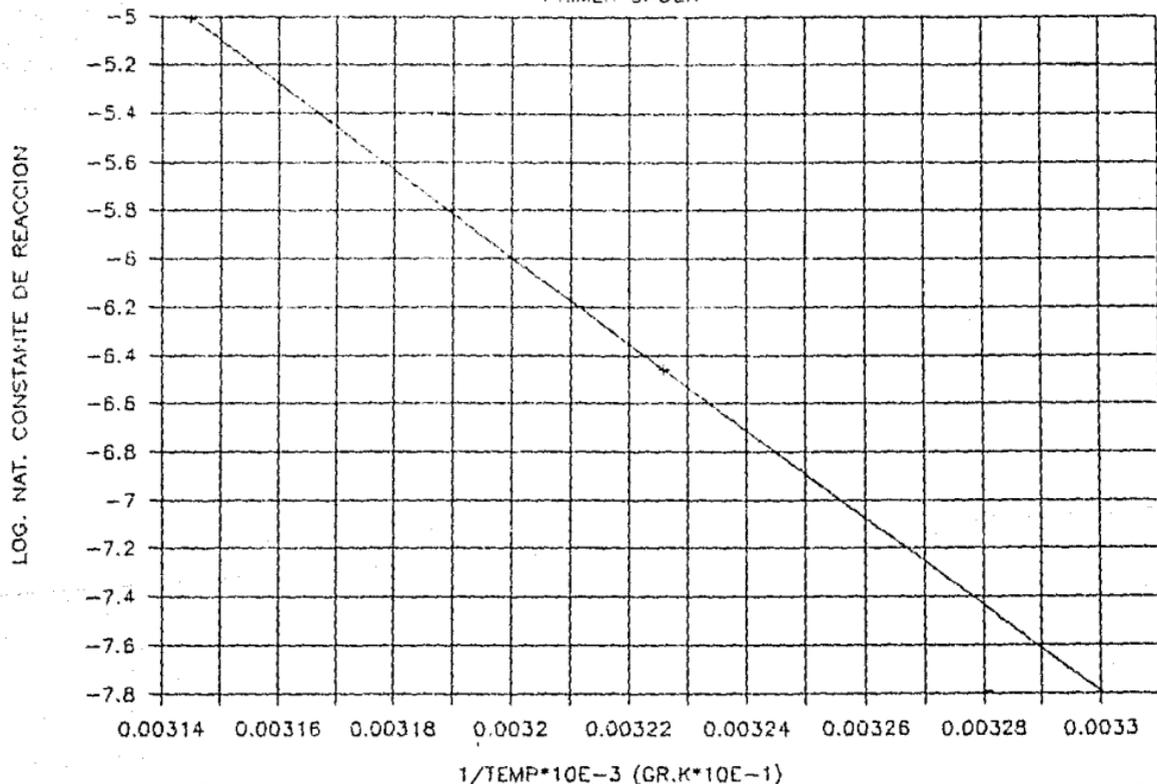
7.9.4 GRAFICA DE LA EC. DE ARRHENIUS

ORDEN CERO



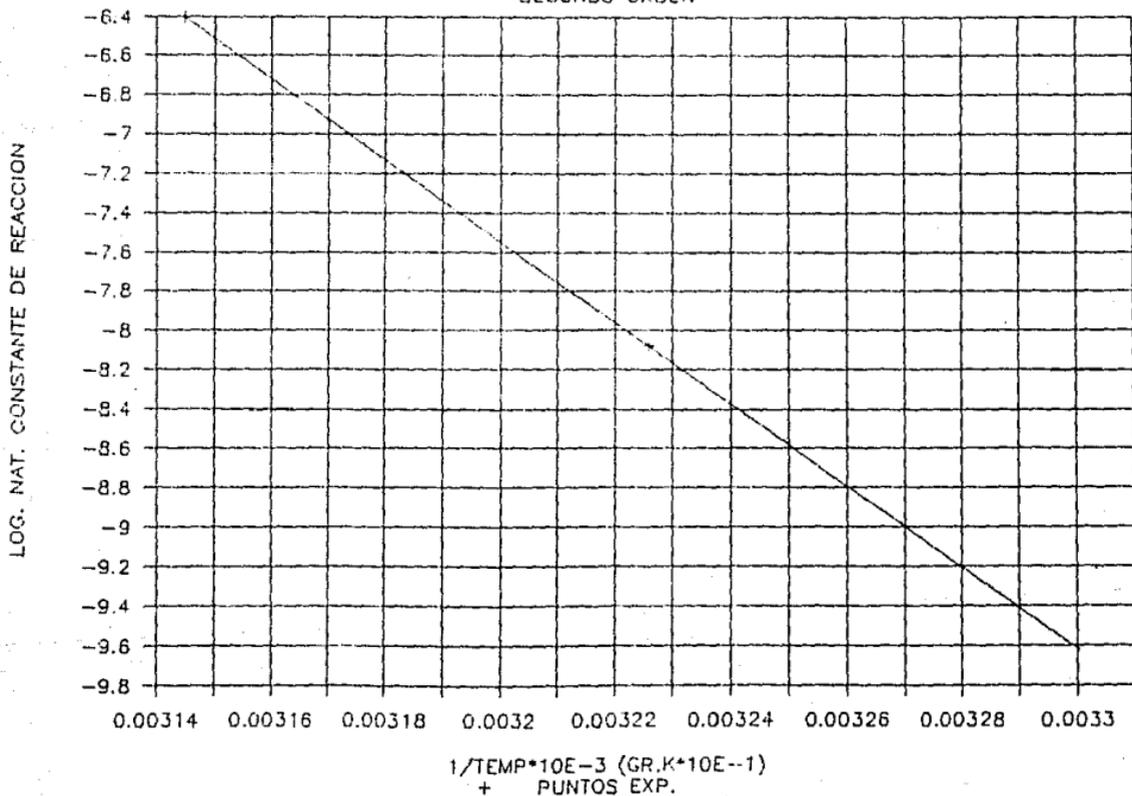
7.9.5 GRAFICA DE LA EC. DE ARRHENIUS

PRIMER ORDEN



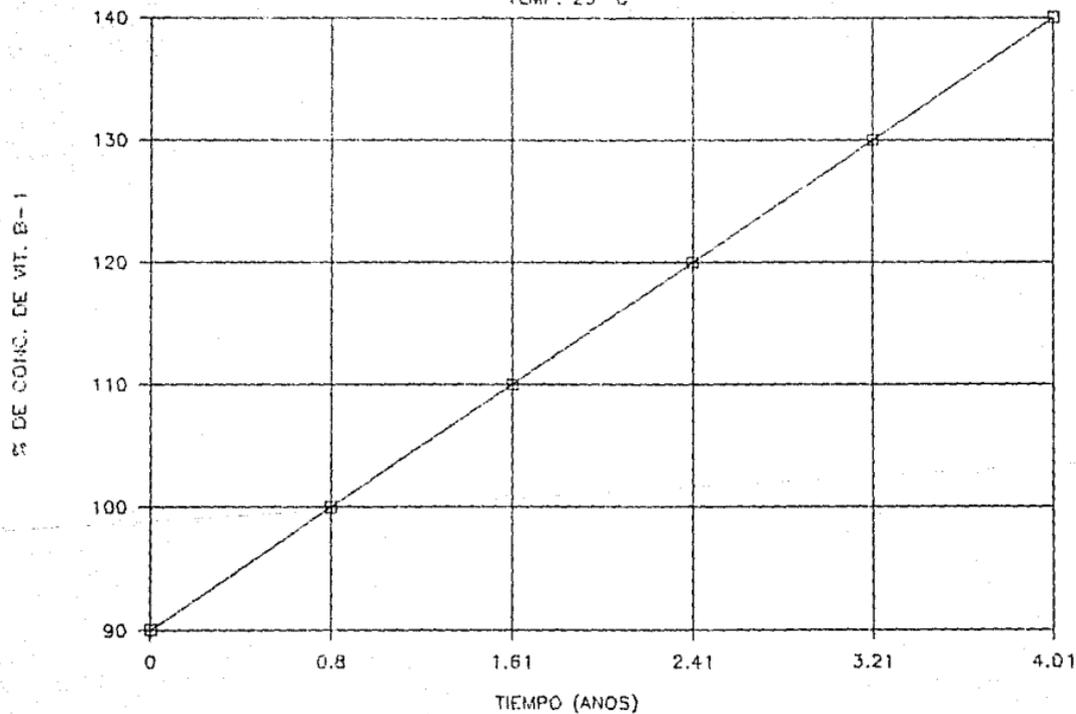
7.9.6 GRAFICA DE LA EC. DE ARRHENIUS

SEGUNDO ORDEN



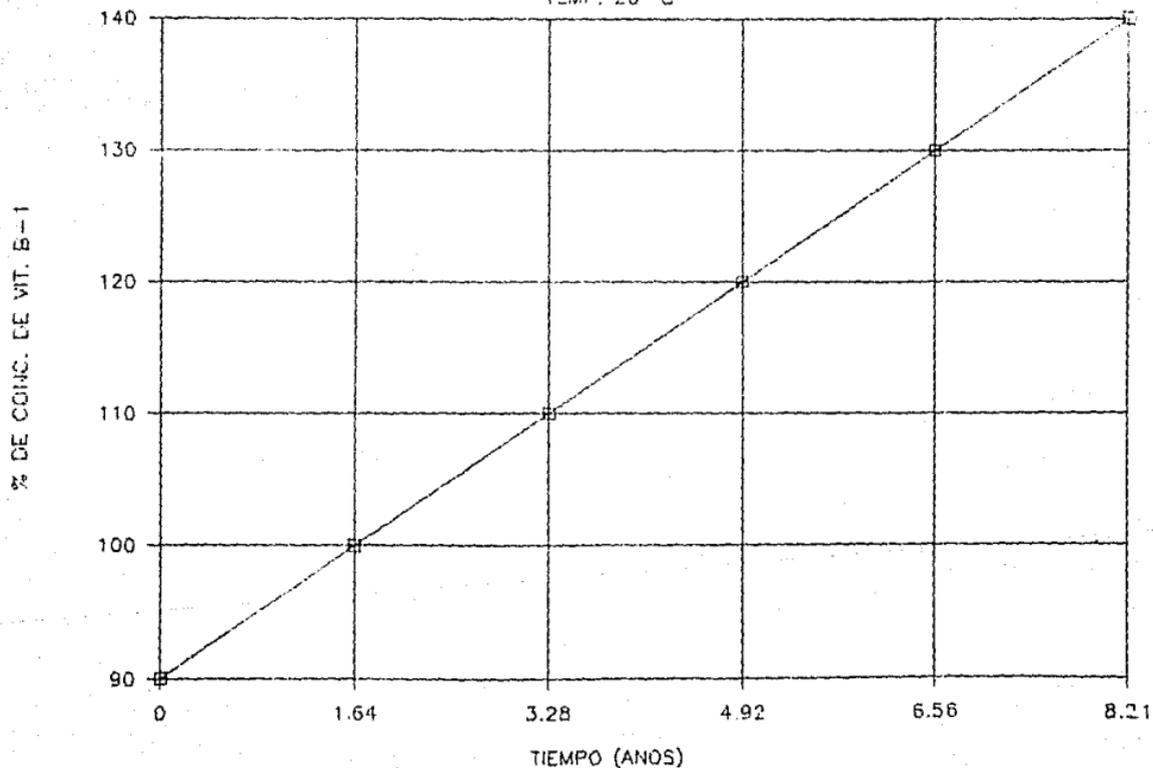
7.9.7 % DE EXC. VIT. B-1 CONTRA TIEMPO

TEMP. 25 °C



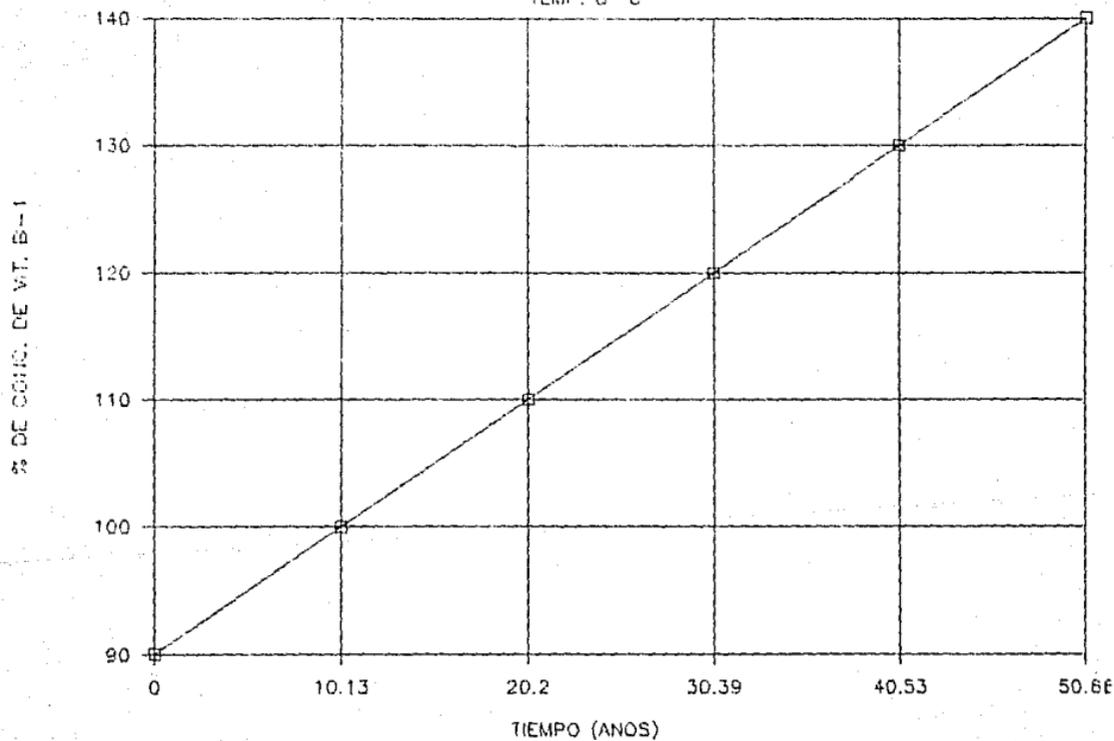
7.9.8 % DE EXC. VIT. B-1 CONTRA TIEMPO

TEMP. 20 °C



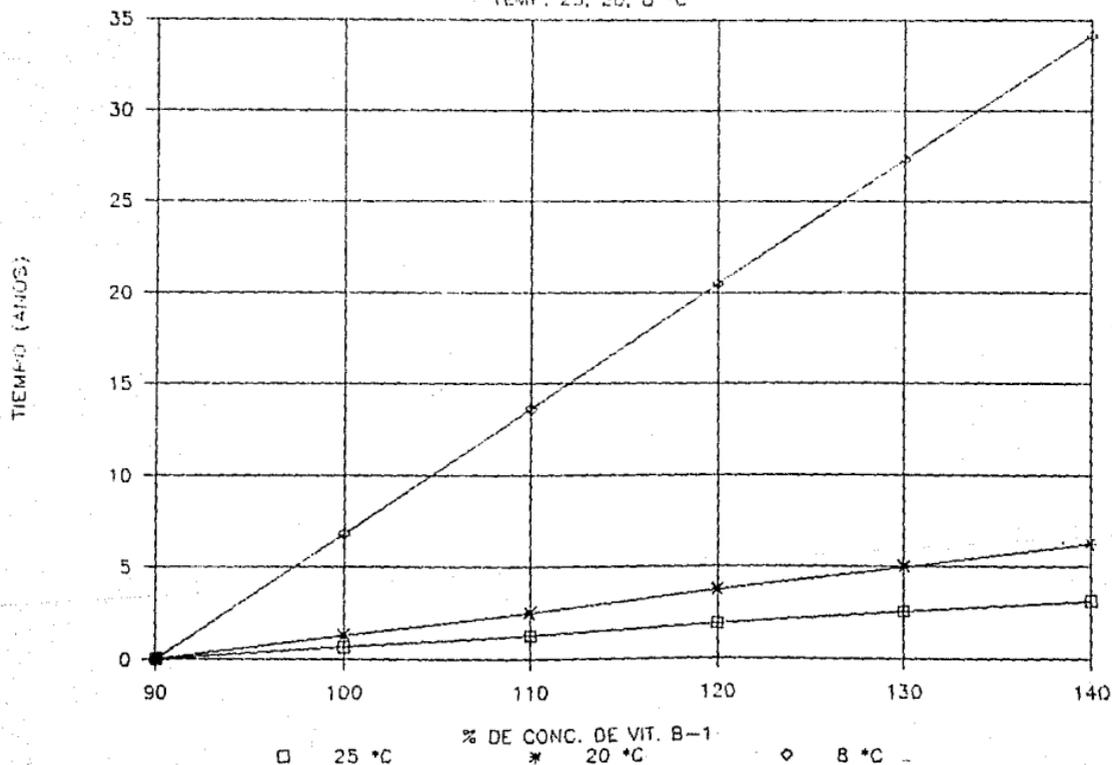
7.8.9 % DE EXC. VIT. B-1 CONTRA TIEMPO

TEMP. 3 °C



7.9.10 % DE EXC. VIT. B-1 CONTRA TIEMPO

TEMP. 25, 20, 8 °C



CAPITULO VIII

DISCUSION

Los puntos que se someterán a discusión son los siguientes:

Proceso de encapsulado

Método de análisis

Parte experimental

Resultados.

8.1.- DISCUSION DEL PROCESO.

Muchas compañías farmacéuticas tienen el equipo y las instalaciones para el desarrollo y producción de tabletas, líquidos y productos de cápsula de gelatina dura (de dos óbolos), pero -- los fabricantes de gelatina blanda son relativamente pocos y -- especialistas en este campo. (Solamente hay tres en México).

Las cápsulas de gelatina blanda por sus ventajas y propiedades especiales son utilizadas por una gran variedad de industrias, encontrando buena aceptación en la industria farmacéutica.

Las cápsulas de este tipo ofrecen importantes ventajas como son las siguientes:

- Se fabrican en operación continua para producir un producto - sellado herméticamente.
- No se puede alterar su contenido.

- La película de gelatina y su sello hermético evita la oxidación del contenido.
- El producto es higiénico, especialmente si es un compuesto dentro de una cápsula tubular. Es cómodo en su uso, si el producto es tópico; si es solución, no necesita cuchara; si es supositorio, no necesita refrigeración para evitar que se derrita.
- Uniformidad de dosificación de los ingredientes activos a encapsularse, que se encuentran ya en suspensión o en solución. Porque es mucho más difícil la uniformidad al mezclar sólidos, que al mezclar soluciones o hacer una suspensión.
- Ingredientes activos que requieren dosificación muy pequeña pueden encapsularse con alta precisión.
- Las cápsulas pueden ser modificadas para presentar propiedades entéricas.
- Menor tiempo de disolución (5 - 10 min.)
- Pueden contener de uno a cincuenta ingredientes activos.
- No existe un mal sabor que haga difícil que el paciente ingiera la dosis completa.

- Son lisas y blandas para facilitar su administración oral, rectal o vaginal.
- Disponibilidad de varios colores, tamaños y formas (oval, redondas, oblongas, tubo, supositorios o formas especiales).
- Campos de aplicación: uso humano (farmacéutico y naturista), veterinario y cosmético.

8.2.- DISCUSION DEL METODO DE ANALISIS.

Se eligió como método de análisis el de cromatografía en capa fina porque, presenta las siguientes características:

- a.- Mayor variedad de sistemas.
- b.- Separación en menor tiempo.
- c.- Resolución adecuada.
- d.- Menor cantidad de muestra en disolución.
- e.- Disponibilidad de equipo.

Ya que el producto que se analizó consta de trece principios -- activos, entre vitaminas, minerales y cuatro ingredientes que -- constituyen el excipiente, siendo la cromatografía en capa fina por las características que presenta, un método y fácil y con-- fiable.

Para la elección del eluyente se realizaron ensayos con diver-- sos sistemas, los cuales se describen a continuación:

Sistema I Agua (1).- En este sistema no hay resolución acepta-- ble, ya que en el punto de aplicación queda una mancha difusa, por lo que no es recomendable. (fig. #9).

Sistema II Acetona/Hidróxido de Amonio (45:5).- En el cromato-- grama obtenido para este sistema, se puede observar que el es-- tándar de Clorhidrato de Tiamina, permanece en el punto de a---

plicación, mientras que en el problema, a la misma altura se -- nota una mancha similar que en el estándar, pero además se alcanza a distinguir una mancha difusa a partir del punto de aplicación, que interfiere en la determinación de la Tiamina en el problema. (fig. # 10).

Sistema III Agua/Acetona/Hidróxido de Amonio (50:5:5).- Con este sistema se obtiene una buena separación, pero para comprobar que el sistema sería el apropiado, una vez que las muestras --- fueron expuestas a altas temperaturas. (se colocó producto a -- 70 °C, para posteriormente ser analizado). Los resultados mostraron que el sistema no era el adecuado, porque una vez que -- los productos entraban en degradación, la resolución de la cromatografía era pobre. (fig. # 11).

Sistema IV Acetona/Ac. Acético/Metanol/Benceno (1:1:14:4).- La resolución no es aceptable. (fig. # 12).

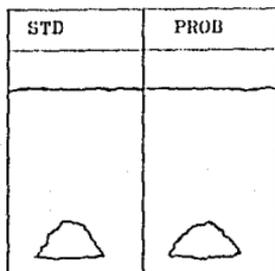
Sistema V Metanol/Agua (95:5).- La resolución no es aceptable (fig. # 13)

Sistema VI Acetona/Ac. Acético/Metanol/Benceno (2:2:8:28).- La resolución no es aceptable. (fig. # 14).

Sistema VII Dietanolamina/Metanol/Acido Fórmico (99%)/Fosfato Dibásico de Sodio (0.15M) (2:30:3:10).- Este sistema es el único que mostró resultados positivos. En el cromatograma con producto a temperatura ambiente, hay una perfecta resolución y ---

manchas compactas. Con producto sometido a temperatura de 70 °C el cromatograma muestra también buena resolución y manchas compactas. Por lo que este sistema fue elegido para llevar a cabo el estudio. (fig. # 1b).

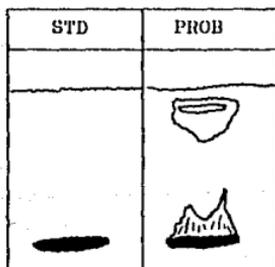
SISTEMA I. Agua (1) (fig. #9)



Temp. ambiente

Resolución no aceptable

SISTEMA II. Acetona/Hidróxido de Amonio (45:5) (fig. #10)



Temp. ambiente.

Resolución no aceptable

SISTEMA III. Agua/Acetona/Hidróxido de Amonio
(50:5:5) (fig. #11)

STD	PROB
	

Temp. ambiente

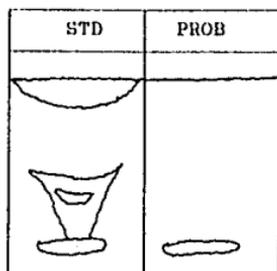
Resolución aceptable

STD	PROB
	

Temp. 70 °C.

Resolución no aceptable

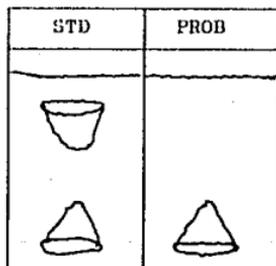
SISTEMA IV. Acetona/Ac. Acético/Metanol/Benceno
(1:1:14:4) (fig. #12)



Temp. ambiente

Resolución no aceptable

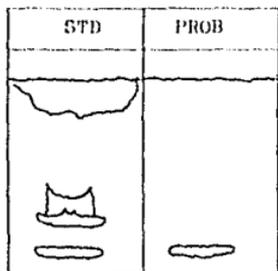
SISTEMA V. Metanol/Agua (95:5) (fig. #13)



Temp. ambiente.

Resolución no aceptable

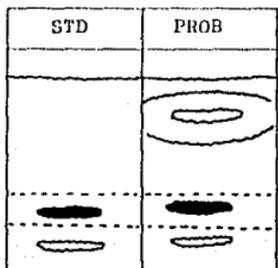
SISTEMA VI. Acetona/Ac. Acético/Metanol/Benceno
(2:2:8:28) (fig. #14)



Temp. ambiente

Resolución no aceptable

SISTEMA VII. Dietanolamina/Metanol/Ac. Fórmico/Fosfato -
dibásico de Sodio (0.15M)
(2:30:3:10) (fig. #15)



Temp. ambiente.

Resolución aceptable

B.3.- DISCUSION DE LA PARTE EXPERIMENTAL.

Las temperaturas de estabilidad fueron cuidadosamente seleccionadas, debido a que tenían que cumplirse dos condiciones:

- a.- Mantener la forma física de las cápsulas porque a temperaturas mayores a 55 °C, la corteza de las cápsulas se funde, corriendo el riesgo que el contenido de la cápsula salga al exterior.
- b.- Rango adecuado entre temperaturas, para que los datos obtenidos sean representativos y puedan ser analizados correctamente.

Las muestras para cada determinación se colocaron en frascos individuales, para asegurar que las cápsulas se mantengan a la temperatura de estabilidad, ya que si el total de las cápsulas se confinara en un solo frasco, no se podría asegurar que las cápsulas que se encuentran en medio del envase tuvieran la misma temperatura que las que se encontraran junto a la pared. El conjunto de muestras testigo se utilizó para verificar algunos datos obtenidos que no encajaban con el grueso de los datos o que tuvieran demasiada desviación. El programa de análisis de muestras se diseñó teniendo como base, todos los ensayos con los diferentes sistemas de eluyentes que se probaron. Suponiendo que a mayor temperatura el producto se degradará rápidamente, el tiempo entre cada determinación deberá ser menor.

8.4.- DISCUSION DE RESULTADOS.

En el capítulo séptimo se encuentra el cuadro de resultados II, - el cual tiene concentrados los resultados de las determinaciones experimentales de cada una de las temperaturas de estabilidad - que servirán para la obtención de la cinética del Clorhidrato - de Tiamina en cápsulas de gelatina blanda. El cuadro de resultados I, contiene los resultados que se obtuvieron en las primeras determinaciones, para los datos que se salen de una tendencia -- lógica, se repitieron los análisis mostrándose los resultados en cuadro de resultados II.

En cada una de las tablas se encuentran especificadas la temperatura de estabilidad, absorbancia del problema, absorbancia del estándar, concentración en miligramos por cápsula del Clorhidrato de Tiamina y el tiempo en días, en el cual se realizó cada - una de las determinaciones cuantitativas.

El producto sobre el cual se realizó el estudio se denomina CIAMIN, lote de fabricación 5720. Se eligió este producto por ser representativo de un amplio conjunto de productos polivitamínicos con minerales que existen en el mercado, decidiéndose realizar el estudio de estabilidad sobre la Vitamina B₁, porque se encontró que productos como el anteriormente citado, que se desean vender después de un año posterior a su fecha de fabricación, se encontraban fuera de especificaciones en la vitamina -

mencionada, teniendo como soporte el hecho de que el Clorhidrato de Tiamina se degrada más rápidamente que las Vitaminas B-2, B-6 y C. (10),(11).

Emploando el método integral para la determinación del orden de reacción, se realizaron las siguientes gráficas.

Orden cero	C_{B1}	contra	tiempo
Primer orden	$\ln (C_{B1})/(C_{B1})_0$	contra	tiempo
Segundo orden	$1/C_{B1}$	contra	tiempo

Donde C_{B1} = mg. Vit. B1/cap. (concentración a t_n)
 $(C_{B1})_0$ = mg. Vit. B1/cap. (concentración inicial)
Tiempo = días.

Los resultados por el método de mínimos cuadrados son los siguientes:

ORDEN CERO

	54°C	45°C	34°C
r	-0.997394	-0.999098	-0.985573
(C ₀) ₀	5.519232	5.452820	5.402140
k	0.064938	0.027948	0.007955

PRIMER ORDEN

	54°C	45°C	34°C
r	0.99554	0.99306	0.98586
k	0.02516	6.7241*10 ⁻³	1.5661*10 ⁻³
ordenada	-0.21551	-0.02017	2.5938*10 ⁻³
al origen			

Para este mismo orden de reacción tomando solamente las primeras seis determinaciones a 54°C.

	54°C	45°C	34°C
r	0.99343	0.99306	0.98586
k	1.5282*10 ⁻²	6.7241*10 ⁻³	1.5661*10 ⁻³
ordenada	3.1522*10 ⁻²	-0.02917	2.5938*10 ⁻³
al origen			

SEGUNDO ORDEN

	54°C	45°C	34°C
r	0.85341	0.98000	0.98575
k	0.01294	1.6541*10 ⁻³	3.0882*10 ⁻⁴
1/(C _{B1}) ₀	-0.00358	0.17232	0.18483

Para este mismo orden de reacción tomando solamente las primeras seis determinaciones a 54°C.

	54°C	45°C	34°C
r	0.9891	0.98000	0.98575
k	3.7657*10 ⁻³	1.6541*10 ⁻³	3.0882*10 ⁻⁴
1/(C _{B1}) ₀	0.1735	0.17232	0.18483

donde r = Coeficiente de correlación

(C_{B1}-1)₀ = Ordenada al origen (mg Vit. B1/cap)

para orden cero k = mg. Vit. B-1/cap.día.

para 1er. orden k = 1/día

para 2do. orden k = cap/mg. Vit B-1.día.

Como se puede observar en las gráficas de primer y segundo orden (7.5.2 y 7.5.3), solamente se obtienen líneas rectas a 37°C y - 45°C, mientras que a 54°C se obtiene una línea curva. Basándose en estas gráficas y en los datos experimentales obtenidos podemos suponer que la cinética de degradación del Clorhidrato de Tiamina se comporta como de primer y segundo orden a una temperatura menor a 45°C. Analizando la curva obtenida a 54°C y de ésta los primeros seis puntos, éstos al ser analizados por mínimos cuadrados nos dan resultados que corresponden a una línea recta, por lo que podemos suponer que al inicio del periodo de estabilidad, la cinética de degradación se comportó como de segundo y primer orden.

En la gráfica para orden cero (7.5.1), los datos experimentales se ajustan a una línea recta en las tres temperaturas, por lo que se puede suponer que la reacción de degradación para el Clorhidrato de Tiamina en cápsulas de gelatina blanda es de ORDEN CERO, aunque en la bibliografía se reportan cinéticas de pseudo-primer orden en formulaciones sólidas (15) y de primer orden para la destrucción térmica arriba de 121 °C para la Tiamina sola. (16).

Para conocer la dependencia de la constante de reacción con la temperatura se graficó la Ecuación de Arrhenius, graficando el inverso de la temperatura ($1/T$ en °K) contra el logaritmo natural de la constante de reacción a la temperatura correspondiente. (gráfica 7.5.4).

Utilizando una vez más el método de mínimos cuadrados se obtienen los siguientes resultados para la ecuación de Arrhenius:

$$r = 0.991283$$

$$\ln A = 35.535225$$

$$-K/R = -12,488.74291$$

donde: $\ln A$ = Logaritmo Natural del Factor de Frecuencia.

(con unidades idénticas a la constante de reacción)

K = Energía de Activación (Cal/mol o Kcal/mol)

R = Constante de los gases (1.986 cal/mol $^{\circ}$ K)

de los datos anteriores se obtiene:

$$K = (11,697.03894 \text{ }^{\circ}\text{K})(1.986 \text{ cal/mol}^{\circ}\text{K})$$

$$K = 23,019.77263 \text{ cal/mol} = 23.01977 \text{ Kcal/mol}$$

$$A = \exp(33.126155) = 2.43504 \cdot 10^{14} \text{ mg.Vit B}_1/\text{cap dia.}$$

Con estos valores se podría calcular cual sería la constante de reacción para cualquier temperatura. Para las temperaturas de 25 y 8 $^{\circ}$ C, las constantes de reacción son las siguientes:

T $^{\circ}$ C	T $^{\circ}$ K	(1/T) $^{\circ}$ K $^{-1}$	ln k	k
25	298	3.3557 $\cdot 10^{-3}$	-6.373305	1.706510 $\cdot 10^{-3}$
20	290	3.5336 $\cdot 10^{-3}$	-7.088471	8.346754 $\cdot 10^{-4}$
8	281	3.5587 $\cdot 10^{-3}$	-8.908700	1.352080 $\cdot 10^{-4}$

Estos valores de constante de reacción se utilizarán en el análisis de t_{90} a las tres diferentes temperaturas. t_{90} se define como el tiempo que requiere el medicamento para que su o sus principios activos lleguen al 90 % de su concentración inicial que puede no ser de 100 %.

Los cuadros de resultados se muestran a continuación.

donde: $(C_{B-1})_0$ = Concentración inicial en mg. Vit. B₁/cap.
 $(C_{B-1})_{90}$ = Concentración al 90 % de la declarada ante la Secretaría de Salud.
% Exc. = Porcentaje de exceso.
 t = tiempo en días.

Si tenemos una cinética de orden cero:

$$(C_{B-1})_0 - (C_{B-1})_{90} = kt_{90}$$

$$t_{90} = \frac{(C_{B-1})_0 - (C_{B-1})_{90}}{k}$$

Como se puede observar, a menor temperatura se obtienen constantes de velocidad pequeñas, por lo que para una misma cantidad de exceso, tendrá que transcurrir más tiempo para que el producto esté fuera de especificaciones.

También se hace notar que en un rango de temperatura pequeño, - entre 20°C y 25 °C, para un mismo porcentaje de exceso, el t_{90}

a 20°C es mayor en un 98 % al de 25°C, lo que nos indica que las condiciones de almacenamiento son muy importantes, y que los almacenes deberán contar con temperatura controlada para asegurar la vida del producto. (12), (13), (14).

Si se desea aumentar la estabilidad de la Tiamina se podría emplear la sal Mononitrato, debido a que la energía de activación de esta sal es mayor. (9).

ANALISIS DE t_{90}

T °C	T °K	$(1/T) \cdot K^{-1} \cdot 10^3$	ln k	$k \cdot 10^3$
25	298	3.3557	-6.373305	1.706510
20	293	3.4130	-4.785883	0.8346754
8	281	3.5587	-6.606111	0.1352080

TEMPERATURA 25 °C.

Ca	$Ca_0 - Ca_{90}$	% EXC.	t (días)	t (meses)	t (años)
5.0	0.5	0.0	293	9.77	0.80
5.5	1.0	10.0	586	19.53	1.61
6.0	1.5	20.0	879	29.30	2.41
6.5	2.0	30.0	1172	39.07	3.21
7.0	2.5	40	1465	48.83	4.01

TEMPERATURA 20 °C

C_A	$C_{A0} - C_{A90}$	% RXC.	t (días)	t (meses)	t (años)
5.0	0.5	0.0	600	19.97	1.64
5.5	1.0	10.0	1198	39.94	3.28
6.0	1.5	20.0	1797	59.90	4.92
6.5	2.0	30.0	2396	79.87	6.56
7.0	2.5	40	2995	99.84	8.21

TEMPERATURA 8 °C

C_A	$C_{A0} - C_{A90}$	% EXC.	t (días)	t (meses)	t (años)
5.0	0.5	0.0	3698	123.27	10.13
5.5	1.0	10.0	7396	246.53	20.20
6.0	1.5	20.0	11094	369.80	30.39
6.5	2.0	30.0	14792	493.07	40.53
7.0	2.5	40	18490	616.33	50.66

CAPITULO IX

CONCLUSIONES

- a.- El orden de reacción de la Cinética de degradación del Clorhidrato de Tiamina en una mezcla polivitaminica en cápsulas de gelatina blanda, basándose en los datos obtenidos, muestran un orden de reacción de cero.
- b.- El exceso que debe tener el producto polivitaminico, dependerá principalmente de:
- 1.- La vida útil que el fabricante desee dar a su producto.
 - 2.- Lugar geográfico de venta del medicamento.
 - 3.- Condiciones de almacenaje.
- c.- Se recomienda el método desarrollado en este trabajo, para cuantificar el Clorhidrato de Tiamina ya que es altamente específico.
- d.- Propiedades cinéticas de la Vitamina B1 en suspensión polivitaminica con minerales, empleando como forma farmacéutica la cápsula de gelatina blanda.

ORDEN DE REACCION	CKRO
CONSTANTES DE REACCION:	
Temp. (°C)	(mg. Vit. B1/cap.día)
54	0.064938
45	0.027940
34	0.007955

Energía de activación: 23.01977 kcal/mol.

Factor de frecuencia. $2.43504 \cdot 10^{14}$ mg.Vit. B-1/cap.dia.

- e.- Deben realizarse estudios similares al desarrollado para asegurar la vida de anaquel de los productos que se encuentran en el mercado.

- f.- Los datos Cinéticos para la ecuación de Primer Orden también pueden tomarse como válidos para la Cinética de degradación del Clorhidrato de Tiamina a una temperatura menor o igual a 45 °C.

- g.- Se recomienda un exceso de 20 % de Clorhidrato de Tiamina en formulaciones polivitamínicas con minerales en cápsula de gelatina blanda para asegurar un tiempo de almacenaje por lo menos de dos años, teniéndose que aumentar el exceso, si el lugar geográfico o las condiciones de almacenaje son muy cálidas.

CAPITULO X

BIBLIOGRAFIA

- 1- Litter Manual.-
"FARCOLOGIA EXPERIMENTAL Y CLINICA"
librería "El Ateneo". Editorial Argentina, 1977.

- 2- Korolkovas, Andresjus y Brurckhkter Joseph H.-
"COMPENDIO ESENCIAL DE QUIMICA FARMACUTICA"
Editorial Reverté, S.A.. España, 1979.

- 3- Del Bosque Méndez, Maria de Lourdes y Vidal B., Bertha
(Tesis Profesional)
"DETECCION DE LAS VITAMINAS: TIAMINA, RIBOFLAVINA, NICOTINAMIDA
PANTOTENATO DE CALCIO, PIRIDOXINA Y CIANOCOBALAMINA EN CULTIVO
SUMERGIDO EN DOS ESPECIES DE BASIDIOMICETES"
México, 1973. (TESIS AUTORES 1973 TARJETA 64)

- 4- Abbott D. Andrews R. S. .-
"INTRODUCCION A LA CROMATOGRAFIA"
Editorial Alambra. México, 1973

- 5- Touchstone C.J. - Dextre R. .-
"THIN LAYER CROMATOGRAPHY"
Editorial Willey & Sons. U.S.A., 1980

- 6- Laidler, K.L. .-
"CINETICA DE REACCIONES" - VOL. I

Kditorial Alambra. Kapaña, 1979

- 7- Levenspiel, Octave.-
"CHEMICAL REACTION ENGINEERING" - SECOND EDITION
John Wiley & Sons. U.S.A., 1972
- 8- Lach Man L. - Lieberman H.A. - Kaing S.L. -
"THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY"
Lea & Febiger. Philadelphia. 1970
- 9- Labuza, T. P.; Kamman, J. F., / J. Food Sci. 47(2), 664-5 (Eng)
COMPARISON OF STABILITY OF THIAMIN SALTS AT HIGH TEMPERATURE
AND WATER ACTIVITY.
- 10- H. Bernal, Larisa Murea, C. Russu, and A. Iacob. / Farmacia
(Bucharest) 9, 501-4(1961).
STORAGE OF VITAMINS B-1, B-2, B-6 AND PP.
- 11- H. Bernal, Larisa Murea, C. Russu, and A. Iacob. / Farmacia
(Bucharest) 9, 403-12(1961).
STABILITY OF VITAMINS A, B-1, B-2, AND C IN VPLEX AND POLY-
VITAMIN PRODUCTS.
- 12- Geo. B. Stone. / J. Am. Pharm. Assoc. 39, 159-62(1950)
VITAMIN STABILITY IN ORAL MULTIVITAMIN PREPARATIONS.
- 13- J. A. Campbell and H. A. McLeod. / J. Am. Pharm. Assoc.
44, 263-9(1955).

THE EFFECT OF SHELF LIFE ON THE POTENCY OF COMPLEX MULTIVITAMIN PREPARATIONS.

- 14- Richard A. Deno. Bull./ Natl. Formulary Comm. 9, 256-8(1941)
STABILITY OF THIAMINE HYDROCHLORIDE.
- 15- Grimm. W./ Pharm. Ind. 1979, 41(3), 269-74 (Ger.)
REACTION KINETIC STUDIES WITH SOLID DRUG FORMS.
- 16- I. J. Pflug and W. B. Esselen./ Food Technol. 7, 237-41(1953)
DEVELOPMENT AND APPLICATION OF AN APPARATUS FOR STUDY OF
THERMAL RESISTANCE OF BACTERIAL SPORES AND THIAMINE AT TEMPERATURES ABOVE 250 °F.