

34,
2ej

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE GUADALAJARA

INCORPORADA A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS



FALLA DE ORIGEN

VALIDACION DE METODO ANALITICO Y ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE UN ANTIACIDO

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

GINES TERESA ZAPATA CORREA

Asesor: Q F. B. Beatriz García Vázquez
GUADALAJARA, JAL. 1989



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

| | | |
|---------------|---------------------|----|
| CAPITULO I. | INTRODUCCION. | 1 |
| CAPITULO II. | GENERALIDADES. | 4 |
| CAPITULO III. | PARTE EXPERIMENTAL. | 36 |
| CAPITULO IV. | RESULTADOS. | 43 |
| CAPITULO V. | CONCLUSIONES. | 63 |
| CAPITULO VI. | BIBLIOGRAFIA. | 65 |

CAPITULO I

INTRODUCCION

El Químico Farmacéutico Biólogo tiene como tarea facilitar y optimizar el tratamiento de las enfermedades - mediante el desarrollo de formas farmacéuticas seguras, estables, efectivas y además de fácil manejo, considerando además la calidad del producto de una manera reproducible.

Es importante que todo medicamento antes de ser presentado al público, debe ser sometido a estudios de estabilidad con lo cual se podrá estar seguro de que la dosis efectiva de los principios activos, será sostenida, no se producirán reacciones de degradación que traerán - como consecuencia el peligro de formación de sustancias tóxicas, también interesa para conocer qué ocurre con el medicamento cuando se encuentra en el mercado y durante el tiempo que permanece almacenado en diferentes condiciones tales como temperatura, humedad, luz, etc.

Este estudio igualmente se requiere para cuando se cambie el envase primario, tal como ocurre en este trabajo, que se cambió el envase de vidrio por uno de plástico con el fin de disminuir costos y para facilitar su manipuleo.

Actualmente en la Industria Farmacéutica, el análisis de agentes terapéuticos demanda de mejores técnicas analíticas, es por eso que todos los métodos analíticos deberán ser validados. El concepto de validación es una herramienta que nos permite conocer mejor nuestros productos y los factores que afectan su calidad.

El presente trabajo tiene como fin contribuir con la Empresa a realizar un estudio de estabilidad y validación del método analítico de una suspensión que actúa como antiácido, la cual está formulada a base de un complejo de los hidróxidos de Aluminio y Magnesio, y además el dimetilpolisiloxano que actúa como floculante. Además se realizarán las debidas pruebas de toxicidad. Todo esto se realiza con el propósito de verificar si el cambio de envase no afecta con la inocuidad del producto además que no perjudique la apariencia física del mismo.

En las diferentes Farmacopeas, ya está establecido el método analítico de esta fórmula, pero deberá ser va-

lidad para esta formulación, ya que así lo está exigiendo el departamento de Salubridad para mayor seguridad - del uso del producto.

CAPITULO II

GENERALIDADES

A. DEL MEDICAMENTO

1. HIDROXIDO DE ALUMINIO.

Es una mezcla de hidróxido de aluminio y de óxido de aluminio hidratado, generalmente contiene algo de CO₂ fijo (carbonato).

El gel de hidróxido de aluminio desecado, contiene no menos del 50% de óxido de aluminio. Es un polvo blanco inodoro, insípido, amorfo. El filtrado de la suspensión acuosa (1 en 25) es neutro - - frente al tornasol.

Es insoluble en agua y en alcohol; soluble en ácidos minerales diluidos y soluciones de hidróxidos alcalinos fijos.

Los productos difieren en eficacia antiácida - según el proceso de fabricación y la antigüedad de los mismos. Las diferencias se deben en gran parte a la formación de polímeros y alúmina anhidra, que se disuelven muy lentamente en ácido. Los preparados líquidos reaccionan más rápidamente que los sólidos. Además las proteínas, los péptidos, los aminoácidos y algunos ácidos orgánicos dietéticos deterioran mucho la capacidad neutralizante del hidróxido de aluminio.

Aunque el hidróxido de aluminio se considera - no sistémico se produce cierta absorción del tracto gastrointestinal. La fracción absorbida es muy pequeña, y las concentraciones sanguíneas de la droga siguen siendo relativamente bajas en receptores normales; la cantidad de aluminio excretada en la orina es menor a 0.33 mg por día. Sin embargo - los pacientes con insuficiencia renal que ingieren crónicamente el $Al(OH)_3$ acumulan el metal en diferentes tejidos.

El ión aluminio forma complejos coordinados - con gran variedad de sustancias. Las reacciones - con proteínas explican sus propiedades astringentes. La secreción del mucus está supuestamente es-

estimulada por la acción irritante del Al^{3+} . Los com
puestos de aluminio causan constipación, un efecto
atribuido a menudo al ión aluminio astringente; co
mo la concentración del ión aluminio en el intesti-
no es sumamente baja, es difícil atribuir el efec-
to a una acción astringente. Las partículas del hi
dróxido de aluminio húmedo son bastante adhesivas_
y el compuesto es demulcente. El gel de hidróxido_
de aluminio seco quizá no se dispersa lo bastante_
para cubrir la mucosa.

PREPARADOS. Como el hidróxido de aluminio es -
un antiácido poco eficaz, se vende casi siempre --
combinado con otros antiácidos. Además contrarres-
ta el efecto laxante del hidróxido de magnesio.

USOS TERAPEUTICOS. El uso del hidróxido de alu-
minio en el tratamiento de la úlcera péptica ya se
explicó. Además también tiene propiedades demulcen-
tes y adsorbentes. Tiene un efecto hipofosfatémico_
que se ha usado en el tratamiento de la calcinosis
universal y en el hipertiroidismo secundario a he-
modiálisis prolongada.

REACCIONES SECUNDARIAS. El hidróxido de alumi-
nio en sí es seguro, pero su uso prolongado en per

sonas que consumen una dieta pobre en fosfato puede causar osteomalacia y miopatía proximal. Algunos pacientes son intolerantes a la acción astringente de la droga y sufren náuseas y vómitos. La constipación puede combatirse mediante el tratamiento simultáneo con un antiácido que contenga magnesio. Acúmulos de sales de ácidos grasos de aluminio pueden aparecer en las deyecciones. Se conocen varios casos de obstrucción intestinal por una gran masa compuesta por sangre coagulada e hidróxido de aluminio.

2. HIDROXIDO DE MAGNESIO:

Ha sido popular con el nombre de leche de magnesia entre los profanos como antiácido y catártico.

El compuesto es prácticamente insoluble y no forma reacción hasta que el hidróxido reacciona con el ácido clorhídrico para formar cloruro de magnesio. Sin embargo su acción neutralizante es casi tan rápida y completa como la del bicarbonato de sodio. Cuando la dosis es mayor que la necesaria para neutralizar el ácido, el pH intragástrico puede llegar a 8 ó 9. El rebote ácido que sigue al

hidróxido de magnesio es clínicamente insignificante.

El hidróxido de magnesio es blanco, inodoro o casi inodoro, polvo insípido, prácticamente insoluble en agua y en alcohol, fácilmente soluble en ácidos diluidos.

El agua de óxido de magnesio se hidrata a hidróxido de magnesio, pero el óxido de magnesio no neutralizado puede convertirse por completo en hidróxido en el estómago.

Una desventaja del uso del hidróxido de magnesio como antiácido en algunos pacientes es su efecto catártico; por consiguiente se coadministra o alterna con antiácidos constipantes como el hidróxido de aluminio o bicarbonato de calcio, aunque la acción constipante de este último es ahora dudosa.

Aunque el hidróxido de magnesio se clasifica como antiácido no sistémico, 5 a 10% del magnesio puede absorberse; la retención de cualquier magnesio absorbido puede causar deterioro neurológico, neuromuscular y cardiovascular y hasta la muerte

en personas con insuficiencia renal. Generalmente el ión magnesio es excretado rápidamente por el riñón. En las personas normales la absorción se acompaña de poco o ningún peligro de alcalosis sistémica, pero la orina puede hacerse alcalina. El uso prolongado de hidróxido de magnesio puede causar raramente la formación de cálculos focales compuestos por $Mg CO_3$ y $Mg (OH)_2$.

B. FARMACOLOGÍA:

Los antiácidos gástricos son drogas que al ser ingeridos reaccionan con el ácido clorhídrico del contenido gástrico y disminuyen la acidez. Son prescritos por los médicos para el alivio sintomático de la hiperactividad asociada con el diagnóstico de la úlcera péptica, gastritis, esofagitis péptica e hiperacidez gástrica. Lamentablemente los antiácidos gástricos son un grupo de drogas de que mucho se abusa. Por culpa de una publicidad irresponsable, el hombre ha llegado a creer que libra una batalla contra la acidez y que el mínimo eructo o la menor molestia gastrointestinal superior exige un antiácido. Esto debe combatirse ya que puede llevar a una alcalosis no compensada severa, una condición que con frecuencia no se reconoce a pesar de su alta incidencia.

Para que un producto pueda ser rotulado como "antiácido" según la Comisión de Antiácidos de la FDA debe contener uno o más componentes (activos) aprobados. Cada compuesto activo debe contribuir por lo menos con un 25% de la capacidad total de neutralización del producto. El producto terminado debe contener por lo menos 5mEq/dosis unidad de capacidad neutralizante y elevar el pH de la secreción gástrica a 3.5 o más en 10 minutos.

Estas reglas no se aplican a un componente de un antiácido que se agregan específicamente como un correctivo para prevenir efecto laxante o constipante o a un compuesto adjunto como simeticona, demulcentes o agentes antisépticos. Está claro por lo tanto, que no se pueden combinar más de cuatro antiácidos activos de un producto.

El fin de la terapia antiácida es reducir la concentración y la carga total de ácido en el jugo gástrico. Esto no es difícil de realizar. Los antiácidos también tienen la capacidad de neutralizar irreversiblemente a la pepsina, si el jugo gástrico se lleva a un pH superior a 6. El objetivo final de la terapia es elevar el pH del contenido gástrico a valores entre 3.5 y 5, pero la dificultad reside en mantener el pH deseado porque los antiácidos tienden a aumentar la actividad secretora de las células gástricas, sus efectos son temporarios y

desaparecen al suspenderse la medicación. Más aún, los -
pacientes con úlcera duodenal segregan mayor cantidad de
ácido que los individuos normales.

FACTORES PARA SELECCIONAR UN ANTIACIDO, EL PACIENTE:
La elección entre diversos productos, se reduce si el pa-
ciente tiene una FUNCIÓN RENAL ALTERADA, EDEMIA, ALTA PRE
SION SANGUINEA, es alérgico a la leche o sus derivados o
debe tomar ciertos medicamentos.

SISTEMICOS vs NO SISTEMICOS. Un antiácido sistémico_
es el caso del bicarbonato de sodio es soluble, se absor-
be fácilmente y puede producir perturbaciones sistémicas
en los electrolitos y síntomas de electrolitos. Se produ-
ce la alcalosis metabólica por apreciable absorción del_
resto catiónico.

Un antiácido no sistémico, es aquel en el cual el -
resto catiónico en el intestino forma compuestos básicos
insolubles que luego no se absorben.

EFFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL pH: Los únicos_
efectos adversos en común entre los antiácidos son los -
que resultan de cambios en el pH gástrico y urinario y -
de alteraciones del estado ácido-base. La alcalinización
gástrica se ha sugerido como causa de mayor susceptibilidad

dad a diversos patógenos microbianos ácidos-sensibles como la *Brucella abortus*. En presencia de insuficiencia renal, todos los antiácidos excepto los compuestos de aluminio pueden causar alcalosis metabólica.

La perturbación del equilibrio ácido-base per se es generalmente de menor importancia, pero cuando hay gran ingestión de fosfato junto con alcalosis crónica, el síndrome lacto-alcalino puede producirse. Son generalmente más importantes los efectos específicos del catión absorbido y la elevación del pH urinario, la elevación de éste puede afectar la eliminación renal de drogas y puede también predisponer a ciertas infecciones del tracto urinario; la alcalinización urinaria crónica predispone a la urolitiasis.

CAPACIDAD NEUTRALIZANTE: Los antiácidos difieren enormemente en su capacidad neutralizante de las secreciones gástricas. Por ejemplo una suspensión de hidróxido de aluminio y de hidróxido de magnesio neutralizan 42 mEq en una hora.

DOSIFICACION: Se acepta generalmente que se necesitan 50 mEq por hora de antiácido disponible para neutralizar continuamente el contenido gástrico de 90% de los pacientes con úlcera duodenal. En base a la capacidad -

neutralizante se requerirá una dosis de 6 ml. de una - -
suspensión de $\text{Al}(\text{OH})_3$ y $\text{Mg}(\text{OH})_2$.

INTERVALO ENTRE DOSIS: Un antiácido ideal debe de -
ser rápido en su acción y proporcionar un efecto regula-
dor continuo. Los antiácidos con acción rápida incluyen_
el $\text{Mg}(\text{OH})_2$, óxido de magnesio y carbonato de calcio; los
de acción intermedia como el malgrado y carbonato de -
magnesio, y aquellos de acción lenta, el trisilicato de_
magnesio y compuestos de aluminio. La duración de la ac-
ción reguladora está determinada en gran parte por el mo-
mento en que se administra el antiácido; si llega al es-
tómago en el momento que hay alimento su efecto regula-
dor se prolonga durante dos horas. Una dosis adicional 3
horas después de las comidas, extenderá el tiempo de re-
gulación en dos horas; por lo tanto el intervalo ideal -
es una y tres horas después de las comidas y en el momen-
to de acostarse, y según se necesite para el dolor; así_
el número mínimo de dosis diarias es de siete.

COSTO: Es obvio que cuando el costo es un factor im-
portante para el paciente la decisión debe basarse en la
capacidad neutralizante por unidad de dosis, más que por
unidad de dosificación. Tanto la naturaleza física como_
química de los antiácidos sugieren una gran probabilidad
de interacciones entre drogas, por absorción y por alte-

raciones del pH gástrico. El Ca, Mg y Al decrecen la absorción gástrica de las tetraciclinas.

INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS: Los antiácidos interactúan con otras drogas por mecanismos relacionados con el pH y otros.

Como la alcalinización gástrica apresura el vaciamiento gástrico, los antiácidos, salvo los compuestos de aluminio, aceleran la llegada de la droga al intestino delgado. Esto puede acelerar la absorción de drogas que se absorben mal en el estómago, o puede cortar el tiempo total disponible para la absorción.

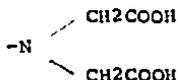
Dado que el efecto de la terapia antiácida no ha sido muy bien estudiada, es aconsejable administrar otras drogas por lo menos media hora antes de la ingestión del antiácido para asegurar la ingestión y efecto consiguiente. Debe evitarse el uso prolongado de antiácidos cuando se toman otras drogas.

C. COMPLEJOMETRIA.

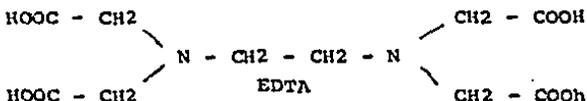
Un ión complejo es aquel en el que están ocupadas todas sus partes o todas las posiciones de coordinación.

Todos los complejos están constituidos por un catión central al que están enlazados una o más moléculas. La molécula que se enlaza con el ión central es el ligando, y el número máximo que pueden unirse es su número de coordinación. Los ligando que se unen al ión central por un solo punto se llaman monodentados, el amoníaco por ejemplo es un ligando monodentado. capaz de formar complejos con ión cúprico. Se conocen muchos ligandos que poseen más de un grupo capaz de unirse al ión metálico; ta les ligandos son polidentados.

Los grupos más efectivos para formar complejos en un ligando son los grupos amino y carboxilato. Todos los li gandos polidentados importantes contienen el componente estructural



De estos agentes que forman complejo, el más ampliamente utilizado es el ácido etilendiamino tetracético (EDTA). Este posee seis grupos -dos amino y cuatro carboxílicos- capaces de formar complejo con los iones metálicos.



Forma quelatos con casi todos los iones metálicos, y esta reacción es la base de un método analítico general para estos iones por valoración con una solución estándar de EDTA. Tales valoraciones se conocen como valoraciones complejométricas, quelatométricas o quelométricas.

El conocimiento de la formación y disociación de los complejos permite la predicción y el cálculo, o ambas cosas, de las condiciones experimentales óptimas de los métodos de análisis basados en la complejación. Una valoración complejométrica es aquella en la que al añadir el valorante se forma un complejo soluble, no disociado y estequiométrico.

FORMACION Y ESTRUCTURA: El análisis de los complejos con EDTA ha mostrado que la razón metal-ligando es 1:1 y que la especie que actúa como ligando es el tetracaión de EDTA. La extraordinaria efectividad del EDTA como agente quelante es consecuencia de la formación de varios anillos de cinco miembros, cada uno de los cuales contiene el ión metálico central.

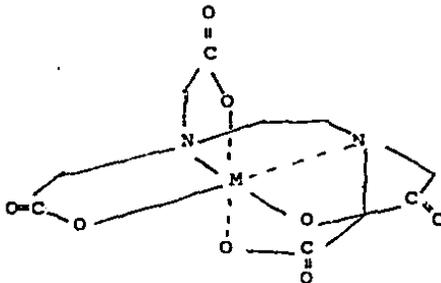


FIGURA 1: Muestra complejo a EDTA-metal: las líneas continuas representan los enlaces covalentes de la molécula de EDTA y las líneas de trazos, los enlaces entre el ión y los grupos coordinantes del ligando.

El ácido etilendiaminotetraacético es tetrabásico y se representa a menudo por el símbolo NH_4Y , este es poco soluble en agua pero su sal si es soluble en agua y ésta la que comúnmente se usa.

INDICADORES: Está claro, a partir de la consideración precedente, que con EDTA es posible valorar muchas iones metálicos en condiciones tales que se produce un cambio repentino de la concentración de ión metálico cerca del punto de equivalencia.

Se conocen muchas sustancias que actúan como indicadoras, estas forman complejos con los iones metálicos, y

presentan distinto color las formas complejas y las no complejadas; tales compuestos se conocen como metales metacromicos, el uso de un indicador para señalar el punto final de una valoración con EDTA se basa en la reacción:



donde I es la forma no complejada del indicador.

Un indicador de amplio uso es el negro de eriocromo T.

MÉTODOS Y APLICACIONES: El método analítico más sencillo que emplea el EDTA es la valoración directa de un ión metálico, mediante un indicador visual para señalar el punto final. La solución se tampona por razones ya consideradas.

Algunas veces es imposible la valoración directa con una solución de EDTA por una de estas razones: el ión metálico forma un hidróxido insoluble debido a que se requiere un pH elevado; tal vez no sea posible detectar con precisión el punto final; o que sea demasiada baja la formación del complejo metal-EDTA.

En estos casos, a menudo, se puede realizar un análisis satisfactorio mediante un procedimiento de valoración por retroceso. Se añade un exceso medido de solución de EDTA estándar y se valora por retroceso el exceso con solución estándar de ión metálico, generalmente magnesio o zinc.

Entre los cationes susceptibles de determinar por valoración directa con EDTA están el aluminio (III), calcio, magnesio, zinc, cadmio, cobre (II), níquel, cobalto, plomo (II), bario, manganeso, mercurio y muchos otros. - por el procedimiento de valoración por retroceso es posible valorar plomo (II) aluminio, mercurio (II), y níquel; una ventaja de esta técnica es su aplicación a la valoración de metales en forma de sus sales insolubles.

D. VALIDACION DE METODOS ANALITICOS.

La validación de un método analítico puede definirse por el proceso por el cual queda establecido, por estudios de laboratorio que la capacidad del método analítico satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas; o bien dicho en otras palabras se define como la determinación del grado de validez de un proceso de medición.

A la fecha los conceptos de "control total de calidad" y de "validación" son, herramientas que nos permiten conocer nuestros productos y los factores que afectan su calidad, de tal manera que cuando se aplican adecuadamente, nos llevan a lograr lo que ha sido objetivo primordial de todo fabricante de medicamentos, ya que es asegurar que cada unidad de dosificación elaborada cumpla con las características de calidad diseñadas.

La validación de un método analítico incluye una evaluación de los siguientes parámetros:

- 1) Linealidad y Precisión del sistema.
- 2) Especificidad.
- 3) Presición y Exactitud del método.
- 4) Reproducibilidad.
- 5) Estabilidad de la muestra analítica.

DEFINICIONES:

LINEALIDAD: La linealidad de un sistema o método ana

lítico es su habilidad para asegurar que los resultados analíticos, los cuales pueden ser obtenidos directamente, o por medio de una transformación matemática bien definida, son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un rango.

RANGO: El rango de un método analítico es el intervalo entre los niveles superior o inferior de la sustancia (Incluyendo estos niveles), el cual se ha demostrado que es preciso, exacto y lineal utilizando el método descrito.

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

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

La precisión de una medida del grado de reproducibilidad y/o repetibilidad del método analítico bajo las condiciones normales de operación.

a) REPETIBILIDAD: Es la precisión de un método analítico expresado como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas por un solo analista, usando los mismos aparatos y técnicas.

b) REPRODUCIBILIDAD: Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas por diferentes analistas, en diferentes días, en el mismo y/o diferentes laboratorios, utilizando el mismo y/o diferentes equipos.

ESPECIFICIDAD: Es la medida del grado de interferencias (o ausencia de), en el análisis de muestras complejas. Es la habilidad de un método analítico obtener una respuesta debida únicamente a la sustancia de interés y no a otros componentes de la muestra.

TOLERANCIA: La tolerancia de un método analítico es el grado de reproducibilidad de los resultados analíticos obtenidos por el análisis de la misma muestra bajo modificaciones de las condiciones normales de operación, tales como diferentes temperaturas, lotes de reactivos,

condiciones ambientales, etc.

E. ESTABILIDAD.

Es necesario por seguridad y eficacia para un fármaco, controlar y evaluar su estabilidad, asegurando su pureza e identidad, y que permanezcan inalterables desde el momento que se elabora hasta su uso por el paciente.

Se define a la estabilidad como la capacidad de una formulación particular de conservar sus propiedades físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas, durante el tiempo que se encuentre almacenado hasta su uso.

Para entender cuanta información se requiere en un estudio de estabilidad es preciso tener alguna perspectiva de la necesidad y razón de ese estudio y el propósito que se persigue.

La razón es SANITARIA, el hecho de que una droga sea inócua quiere decir o significa necesariamente que sus propiedades de degradación también lo sean. Además cuando no fueran tóxicos, por el hecho de presentarse degradación existe un peligro indirecto.

Otra razón es LEGAL, que exige que todos los medicamentos cumplan con las condiciones de identidad, efectividad potencia, pureza o inocuidad durante el período - que se encuentra en el mercado hasta el momento de ser usado.

Finalmente la razón es ECONOMICA, un medicamento en malas condiciones, sea porque no contiene la dosis rotulada, y entonces el médico no logra los efectos deseados, o porque su apariencia o características organolépticas no son óptimas y el mismo paciente la rechaza, no es, ciertamente una buena promoción para el producto.

La predicción de la estabilidad de los sistemas farmacéuticos se establece mediante expresiones matemáticas que permiten el cálculo de la velocidad de degradación de una droga o de un sistema farmacéutico, para un conjunto de valores definidos de temperatura, concentración, pH, etc.

Un estudio de envejecimiento acelerado es colocar dicho medicamento a condiciones extremas de los factores que afectan la estabilidad, para así poder estimar los límites de operancia de tal producto, es decir la fecha de caducidad. Estos límites son que se debe mantener la concentración de las drogas activas no inferior a un 90% del valor declarado. Las características organolépticas

como olor, color, sabor; deben conservarse también dentro de los márgenes aceptables. En algunos casos es posible admitir ese 10% de productos de degradación si no hay degradación, y en este caso no debe permitirse ni siquiera una sobre dosis.

VELOCIDAD DE REACCION: Es la velocidad con la cual cambia la concentración de una sustancia que interviene en esa reacción. La sustancia en cuestión puede ser un reactivo o un producto de la reacción.

ORDEN Y MOLECULARIDAD: Para que una reacción tenga lugar es preciso que se produzca un choque, una colisión entre las moléculas que intervienen en esa reacción. Entonces se entiende por molecularidad al número de moléculas cuya colisión es necesaria para que se produzca la colisión.

ORDEN DE REACCION: Se trata de un concepto distinto al de la molecularidad y está basado en mediciones cinéticas. Orden de reacción es el número de moléculas de cuya concentración depende la velocidad de reacción. La velocidad de reacción se expresa por lo regular en términos de un cociente diferencial:

$$dc / dt$$

en la que c es la concentración molar del reactivo considerado y t el tiempo.

REACCIONES DE PRIMER ORDEN: Cuando la velocidad de una reacción química es proporcional a la concentración de un reactivo elevada a un exponente igual a la unidad se dice que la reacción es de primer orden. Esta se expresa matemáticamente como sigue:

$$-Kc = dc / dt$$

en la que dc/dt es la velocidad de reacción, siendo c la concentración expresada en moles por litro, y t el tiempo expresado generalmente en segundos; K es la constante de velocidad de reacción.

$$\log c = - \frac{k}{2.303} t + \log c_0$$

Esta expresión nos indica que si representamos en una gráfica en las abscisas los tiempos y en las ordenadas los valores de los logaritmos de la concentración que corresponden a cada uno de esos tiempos, deberemos obtener una recta de pendiente negativa e igual al valor de la constante de velocidad de reacción dividido por 2,303 y cuya intersección con el eje de las ordenadas será igual al logaritmo de la concentración inicial del

reactivo.

VIDA MEDIA: La vida media de una droga es el tiempo_ requerido para que la degradación del 50% de la droga y_ puede ser calculada para cada orden de reacción.

VIDA DECIMA: En el campo farmacéutico, el tiempo re- querido para la degradación del 10% de la droga, es un - valor importante de conocer puesto que representa un lí- mite razonable de degradación de los ingredientes acti- vos.

REACCIONES DE SEGUNDO ORDEN: Cuando experimentalmen- te se observa que la velocidad de una reacción química es proporcional a la concentración elevada a un exponente - igual a 2 se dice que la reacción es de segundo orden. - Se pueden presentar dos casos:

1) $2A$ _____ productos.

2) $A + A$ _____ productos.

en el primer y segundo caso, cuando la concentración ini- cial de A es igual a la concentración inicial de B, la - velocidad de reacción se puede representar por la expresi- ón:

$$dx / dt = k (a-x)^2$$

en la que x es la cantidad de reactivo que queda a un tiempo t , a es la concentración inicial del reactivo y k es la constante de velocidad.

$$\frac{x}{(a-x)a} = kt$$

Predice esta ecuación que si representamos en las ordenadas los valores de $1/(a-x)$ y en las abscisas los valores de tiempo, deberá obtenerse una línea recta de pendiente positiva y numéricamente igual al valor de la constante de velocidad.

REACCIONES DE CERO ORDEN: Cuando la velocidad de reacción química es independiente de la concentración de los reactivos, se dice que la reacción es de cero orden.

$$-dc / dt = kc^0 = k$$

$$c = -kt = c_0$$

$$c = -kt + c_0$$

Esta expresión nos indica que si expresamos en el eje de las ordenadas las concentraciones y en el eje de las ab-

cisas los tiempos, obtendremos una línea recta de pendiente negativa e igual numéricamente al valor de k y cu ya intersección con el eje de las ordenadas será igual - al valor numérico de la concentración inicial.

LA TEMPERATURA COMO VARIABLE QUE AFECTA LA VELOCIDAD DE UNA REACCION QUIMICA. Una de las condiciones aceptada para que una reacción química se produzca, es que las mo léculas que pueden reaccionar tengan un determinado nivel de energía.

Arrhenius postuló que, siendo la velocidad de una - reacción este a su vez, función del número de moléculas_ que tienen un nivel energético determinado, la gráfica - obtenida representando en el eje de las ordenadas el valor del logaritmo de la velocidad de reacción y en las - abscisas los recíprocos de las temperaturas absolutas, de bería dar una recta pendiente negativa y proporcional a _ una determinada energía que se denomina energía de acti vación.

Se expresa como sigue:

$$k = A.e^{-E_a/RT}$$

en donde k = constante de velocidad.

A = constante relacionada con la frecuencia de _

las colisiones entre las moléculas y la entropía de la Rx.

R = constante universal de los gases (1.987 cal/mol, °).

T = temperatura absoluta °K.

E_a = energía de activación.

Esta ecuación sugiere que la mayoría de las reacciones, la velocidad aumenta entre dos y tres veces por cada incremento de 10°C de temperatura. La utilidad de esta ecuación radica en que conociendo E_a y A, se puede predecir la velocidad de una reacción a cualquier temperatura.

F. MONOGRAFIA.

La suspensión oral de aluminio y magnesio, contiene el equivalente a no menos de 90% y no más de 110% de la cantidad indicada en el marbete de hidróxido de aluminio, y no menos del 90% y no más del 120% de hidróxido de magnesio.

ASPECTO: La suspensión debe ser homogénea, viscosa y de color blanco, opaca libre de grumos, y de partículas extrañas. Debe de vaciarse con fluidez después de 24 horas de reposo, puede presentar ligera sedimentación que

al agitarse debe resuspenderse.

VARIACION DE VOLUMEN: Cumple los requisitos MGA 0981
(10)

ENSAYOS DE IDENTIDAD:

A) A una solución de 5 gr. de la muestra, añada 10 - ml. de solución 3N de HCl, adicionar 5 gotas de SI de rojo de metilo, calentar hasta punto de ebullición, agregar solución 6N de hidróxido de amonio hasta que el color de la solución cambie a un amarillo intenso, continuar la ebullición durante dos minutos y filtrar. El filtrado satisface a las pruebas de magnesio. MGA 0511 (10)

B) Lavar el precipitado obtenido de la identidad anterior con solución caliente (1;50) de cloruro de amonio y disolver el precipitado en HCl. La solución debe res-ponder a las pruebas para el aluminio. MGA 0511 (10).

pH: Entre 7.3 y 8.5 MGA 0701 (10)

CLORUROS: No más de 0.14%. Disolver 5 gr. de la muestra en la mínima cantidad de ácido nítrico, pasar a un matraz volumétrico de 100 ml. agregar un exceso de 1 ml. - de ácido, llevar a volumen con agua, mezclar y filtrar.

Una alícuota de 10 ml. del filtrado no debe mostrar más cloruros que los correspondientes a 1 ml. de solución 0.02N de HCl. MGA 0161 (10).

SULFATOS: No más de 0.1%. Disolver 5 gr. de la muestra en 5 ml. de solución 3N de HCl calentar ligeramente y pasar a un matraz volumétrico de 250 ml. llevar a volumen, mezclar y filtrar.

Una alícuota de 20 ml. de filtrado no debe mostrar más sulfatos que los correspondientes a 0.4 ml. de solución 0.02N de H_2SO_4 . MGA 0861 (10).

ARSENICO: No más de 0.6 ppm

Preparar una solución patrón que contenga 5 ug de arsénico en lugar de 3 ug, y preparar la solución de la muestra, disolviendo 8.3 gr. de la suspensión previamente agitada en 20 ml. de solución 7N de H_2SO_4 MGA 0111 (10).

METALES PESADOS: No más de 5 ppm.

Disolver 4 gr. de la muestra en 10 ml. de solución 3N de HCl con ayuda de calentamiento, filtrar si es necesario y diluir con agua a 25 ml. Emplear 2 ml. de la solución tipo de plomo de 10ug/ml. para realizar la prueba

MGA 0561 (10).

CAPACIDAD DE NEUTRALIZACION: Pesar en un matraz cónico de 125 ml. provisto de tapón, una alícuota de 1.5 ml. de la muestra previamente agitada, agregar 50 ml. de solución 0.1 N de HCl y agitar continuamente durante 1 hora a 37°C. Agregar inmediatamente SI. de azul de bromofenol y titular el exceso de ácido con solución 0.1N de NaOH. MGA 0991 (10).

LIMITES MICROBIANOS: La muestra debe estar ausente de microorganismos patógeno y no debe contener más de 100 colonias por mililitro de mesofilidos aerobios y no más de 10 colonias por mililitro de hongos y levaduras. MGA 0571 (10).

VALORACION DE HIDROXIDO DE ALUMINIO: MGA 0991 (10).

Preparación de la muestra: Pesar con precisión en un vaso de precipitado 20 gr. de la muestra previamente agitada, adicionar 20 ml. de agua y lentamente 10 ml. de HCl, si es necesario calentar lentamente hasta disolución, enfriar y filtrar; recibir el precipitado en un matraz volumétrico de 200 ml. lavar el filtrado con agua, recibir el filtrado en el mismo matraz, aforar y mezclar.

Procedimiento: Pasar una alícuota de 10ml. de la pre

paración de la muestra a un matraz cónico de 300 ml., a gregar 20 ml. de agua y adicionar en el siguiente orden con agitación: una alícuota de 25 ml. de solución valorada de 0.05 M de EDTA y 20 ml. de solución reguladora de acetato amónico-ácido acético y calentar casi a punto de ebullición durante 5 minutos.

Enfriar y adicionar 50 ml. de alcohol y dos ml. de -SI de ditiona y mezclar. Titular con solución valorada 0.05 M de Sulfato de Zinc, hasta cambio de color verde -violeta a rosa. Correr un blanco de reactivos sustituyendo la muestra por agua para hacer las correcciones necesarias.

Determinar la densidad de la muestra y convertir los gramos de muestra en mililitros.

Calcular los gramos de hidróxido de aluminio en el volumen tomado de muestra $(y-x) 3.9 \times 20$, en donde y son los ml. de la solución 0.05 M de $ZnSO_4$ consumidos en la titulación; 3.9 mg. de hidróxido de aluminio equivalente a 1 ml. de solución de 0.05 M de EDTA.

VALORACION DE HIDROXIDO DE MAGNESIO: MGA 0991 (10).

Preparación de la muestra: Como se indica en la ante

rior.

Procedimiento: Pasar una alícuota de 10 ml. de solución de la muestra a un matraz cónico de 500 ml., agregar 200 ml. de agua y 20 ml. de trietanolamina; Agitar y adicionar 10 ml. de solución reguladora de cloruro de amonio-amoniaco y 3 gotas de solución indicadora de negro de eriocromo T, preparada por disolución de 200 mg. de negro de eriocromo T en una mezcla de 15 ml. de trietanolamina y 5 ml. de alcohol absoluto., mezclar. Enfriar la solución entre 3 y 4°C por inmersión del matraz en un baño de hielo, sacar el matraz del hielo y titular con solución 0.05 M de EDTA hasta que cambie a un color azul.

Hacer prueba en blanco para hacer correcciones necesarias.

Determinar la densidad de la muestra y convertir los gramos de la muestra en ml. Calcular los mg. de $Mg(OH)_2$ en el volumen de muestra tomado considerando que cada ml. de la solución valorada 0.05 M EDTA es equivalente a - - 2.916 mg de $Mg(OH)_2$.

CAPITULO III

PARTE EXPERIMENTAL

VALORACION ESTADISTICA. DE APLICACION DEL METODO.

A fin de conocer la exactitud y precisión del método, se efectuó una evaluación estadística, haciendo 10 determinaciones del aluminio y 10 determinaciones del magnesio; con la ayuda de las siguientes fórmulas:

DESVIACION ESTANDAR

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

ERROR ESTANDAR:

$$Es = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

INTERVALO DE CONFIANZA PARA EL 95% DE PROBABILIDAD:

$$IC_{95\%} = Es \cdot T_{95\%}$$

LIMITES DE CONFIANZA PARA EL 95% DE CONFIABILIDAD

$$LC = \bar{x} \pm I.C.$$

ESTABILIDAD.

Se determinó el comportamiento cinético de los componentes del antiácido, sometiéndose a la acción de tres - diferentes temperaturas, 37°C, 45°C y 60°C, tres en cada estufa y en cada una de las tres estufas uno de los tres frascos se pondrá boca abajo para comprobar la efectividad del sellado.

Para determinar la degradación del antiácido, se examina y valora cada 15 días, analizándose el pH, capacidad de neutralización, viscosidad, apariencia física, y concentración de los principios activos.

Además deberá realizarse una prueba ciclada sometiendo al medicamento a temperaturas de 37°C durante el día y de 5°C durante la noche por un periodo de 10 días.

En esta prueba se determinarán los mismos análisis - de la anterior y además se hará la prueba de toxicidad.

TOXICIDAD.

Esta prueba de TOXICIDAD se realiza en ratones con un peso promedio de 20 gr. a los cuales se les administra el medicamento por vía oral, 0.4 ml. de una dilución previa (1:1000). Se observan a las 24 y 48 horas después de la administración.

Además se realizará el control microbiológico en ambas pruebas.

FORMULACION:

La formulación sobre la cual se realizó el estudio es la siguiente:

Suspensión oral, frasco con 320 ml.

Cada 100 ml. contiene:

- gel de hidróxido de aluminio 4 gr.
- hidróxido de magnesio 4 gr.
- dimetilpolisiloxano 0.400 gr.
- vehículo cbp 100 ml.

MATERIALES Y EQUIPO:

- Vasos de precipitado.
- Agitador.
- Matraz aforado de 100 ml.
- Matraz cónico de 250 y 500 ml.
- Pipetas de 1, 5 10 ml.
- Probeta.
- Bureta de 25 ml.
- Tubos Nessler.
- Termómetro.
- Soporte universal.
- Pinzas para bureta.
- Estufas.
- Baño María.
- pH metro.
- Cajas de petri.

REACTIVOS:

- Acido clorhídrico concentrado y 3N y 0.1 N.
- Hidróxido de amonio 6N.
- Cloruro de amonio.
- SR de carbonato de amonio.
- SR de fosfato de sodio.
- Hidróxido de sodio 1N y 0.1N.
- Acido Nítrico.
- SR de nitrato de plata.
- Acido sulfúrico.
- Cloruro de bario.
- EDTA 0.05 M.
- $ZnSO_4$ 0.05M.
- Alcohol absoluto.
- SI de negro de eriocromo.
- Solución reguladora de acetato amónico-ácido acético.
- Solución reguladora cloruro de amonio-amoníaco.

- SI ditizona.
- Medios de cultivo: Agar dextrosa sabouraud.
Caldo de soya tripticasefina.
Agar cuenta gérmenes.
- SI de azul de bromofenol.

PREPARACION DE SOLUCIONES:

- S.R. AMONIACO: diluir 400 ml. de solución al 28% - de amoniaco y llevarlo a 1000 ml. con agua.
- S.R. DITIZONA: Disolver 25,6 mg. de ditizona en - 100 ml. de alcohol absoluto.
- S.I. DE NEGRO DE ERIOCROMO: Disolver 200 mg. de ne - gro de riocromo T en una dilución de 15 ml. de - - trietanolamina y 5 ml. de alcohol absoluto.
- ROJO DE METILO: Disolver 100 nr. en 100 ml. de al - cohol, filtrar.
- S.R. CLORURO DE AMONIO: Disolver 10,6 gr en agua y llevarlo a aforación hasta 1000 ml.
- S.R. CARBONATO DE AMONIO: Disolver 20 gr. de carbo - nato de amonio y 20 ml. de SR de amoniaco y llevar - lo hasta 1000 ml. con agua.
- S.R. DE FOSFATO DE SODIO: Disolver 12 gr. de cris -

tales lípidos en agua hasta 1000 ml.

- S.R. SULFURO DE AMONIO: Disolver 1 gr. en 20 ml. de agua. Esta se debe de preparar al momento de usar.
- S.I. AZUL DE BROMOFENOL: Disolver 100 mg. de azul de bromofenol en 10 ml. de etanol diluido, filtrar si es necesario.
- S.R. AMORTIGUADORA CLORURO DE AMONIO-AMONIACO: Disolver 67,5 gr de cloruro de amonio en agua, agregar 570 ml. de S.R. AMONIACO.
- S.R. AMORTIGUADORA DE ACETATO DE AMONIO-ACIDO ACETICO: Disolver 77.1 gr. de acetato de amonio en -- agua, agregar 57 ml. de ácido acético glacial y diluir con agua hasta 1000 ml.

CAPITULO IV

RESULTADOS

A. DE PRODUCTO TERMINADO.

- Variación de Volumen.- $3\pm, \frac{+}{-}$ cae dentro del rango -
establecido.
- Ensayos de Identidad.- Para el Aluminio: Positiva.
Para el Magnesio: Positiva.
- pH.- 8.33; está dentro del rango especificado.
- Cloruros. Los correspondientes.
- Sulfatos.- Los correspondientes.
- Arsénico.- Los correspondientes.
- Metales Pesados.- Los correspondientes.
- Capacidad de Neutralización.- Se utilizaron 24.6 -
ml. de NaOH.

- Límites Microbianos.- Ausente de microorganismos patógenos, pasa prueba.

- Valoración.- Para el Hidróxido de Magnesio; el porcentaje obtenido fue de 117.71%, que cae dentro -- del rango especificado.

Para el Hidróxido de Aluminio: el porcentaje obtenido fue de 111.66%, cae dentro del rango espe
cificado.

B. ANALISIS ESTADISTICO DEL METODO.

A fin de conocer la precisión y exactitud del método se efectuó su evaluación estadística.

En la Tabla I se muestran los resultados obtenidos en porcentaje para el análisis estadístico para el Hidróxido de Magnesio.

$$X_1 = 106.78\%$$

$$X_2 = 107.56\%$$

$$X_3 = 109.89\%$$

$$X_4 = 108.34\%$$

$$X_5 = 107.56\%$$

$$X_6 = 107.56\%$$

$$X_7 = 106.00\%$$

$$X_8 = 110.67\%$$

$$X_9 = 106.78\%$$

$$X_{10} = 106.00\%$$

$$\bar{x} = 107.71\%$$

$$s = 1.5476.$$

$$E = 0.4894.$$

$$CV = 1.4368.$$

T = 2.262 (de la distribución t de Students con 9 grados de libertad).

$$IC = 107.71 \pm 2.262 \frac{1.5476}{\sqrt{10}}$$

$$LC = 106.60299 \text{ a } 108.81701.$$

CRITERIO:

S para métodos Titrimétricos es de 3.

Como conclusión se puede decir que el método es bueno ya que la S es de 1.5476.

Igualmente para conocer la precisión y exactitud del método analítico para el análisis estadístico del hidróxido de aluminio se realizó una evaluación estadística, de los datos que se muestran en la Tabla II.

TABLA II. Análisis estadístico para la precisión y exactitud del método analítico para el Hidróxido de Aluminio.

$$X_1 = 112.59\%$$

$$X_2 = 112.59\%$$

$$X_3 = 110.49\%$$

$$X_4 = 113.59\%$$

$$X_5 = 110.49\%$$

$$X_6 = 112.59\%$$

$$X_7 = 112.59\%$$

$$X_8 = 109.48\%$$

$$X_9 = 108.42\%$$

$$X_{10} = 114.77\%$$

$$\bar{X} = 111.663$$

$$S = 1.885$$

$$F = 0.596$$

$$CV = 1.688$$

T = 2.262 (de la distribución de T Students -
con 9 grados de libertad).

$$IC = 111.66 \pm 2.262 \frac{1.885}{\sqrt{10}}$$

$$IC = 111.66 \pm 1.348354$$

$$LC = 110.31165 \text{ a } 113.00835.$$

Como conclusión se puede decir que el método es bueno, y preciso ya que los valores de S 1.885; cae dentro de los requerimientos para la precisión del método.

C. ESTABILIDAD.

Los resultados obtenidos para la determinación del Hidróxido de Magnesio en muestras obtenidas a diferentes

temperaturas para comprobar si hubo degradación, se muestran en la Tabla III.

TABLA III.

| TIEMPO (días) | TEMPERATURA 37°C | TEMPERATURA 45°C | TEMPERATURA 60°C |
|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 0 | 107.71 | 107.71 | 107.71 |
| 8 | 108.40 | 106.45 | 109.45 |
| 22 | 106.50 | 108.56 | 105.65 |
| 33 | 107.40 | 109.47 | 110.87 |
| 52 | 106.60 | 106.47 | 107.80 |
| 73 | 106.88 | 105.86 | 106.45 |
| 84 | 107.56 | 107.45 | 107.83 |
| 102 | 106.75 | 106.78 | 107.72 |

REGRESION Y CORRELACIONES LINEALES SIMPLES.

El análisis de regresión es útil para averiguar la forma probable de la relación entre las variables y cuando se emplea este método de análisis, el objetivo final por lo general es predecir o estimar el valor de una variable, correspondiente a un valor dado de otra variable.

Por otra parte el análisis de correlación se refiere a la medición de la intensidad de la relación entre las variables. Cuando se acumulan medidas de correlación a partir de un conjunto de datos, el interés se centra en el grado de la correlación entre las variables.

La Recta de los Mínimos Cuadrados:

El método que por lo común se emplea para obtener la recta que se desea se conoce como método de los mínimos cuadrados y la recta resultante se llama recta de los mínimos cuadrados.

Recuérdese, del álgebra, que la ecuación general para una recta está dada por:

$$y = ax + b$$

Donde:

y = valor sobre el eje vertical.

x = valor sobre el eje horizontal.

b = es el punto donde la recta cruza el eje vertical.

a = indica la cantidad en que la recta se eleva por cada unidad de incremento en x.

A b se le da el nombre de ordenada al origen.

a se le da el nombre de pendiente.

Para trazar la recta con base en la ecuación anterior se necesitan los valores numéricos de las constantes a y b. Dadas estas constantes, se pueden sustituir diversos valores de x en la ecuación y obtener los correspondientes valores de y. Los puntos resultantes (x_1, y_1) , (x_2, y_2) y así sucesivamente pueden sustituirse en la gráfica. Puesto que dos parejas de puntos cualesquiera de esas coordenadas determinan la gráfica, pueden seleccionarse dos cualesquiera, localizarse en una gráfica y unirse para obtener los puntos correspondientes de la recta de la ecuación.

Mediante los mínimos cuadrados, de un conjunto de puntos (x, y) obtenidos experimentalmente, podremos trazar la "mejor recta" con el siguiente criterio.

La suma de las desviaciones verticales elevadas al cuadrado de los puntos correspondientes a los datos observados respecto de la recta de los mínimos cuadrados es menor que la suma de las desviaciones verticales elevadas al cuadrado de los puntos correspondientes a los datos, respecto de cualquier otra recta.

COEFICIENTE DE CORRELACION LINEAL:

Es aquel parámetro que nos va a medir la intensidad de la relación lineal entre X y Y.

Se representa con el símbolo de (r).

Puede tomar valores entre -1 y + 1. Si r es igual a 1 existe una correlación lineal perfecta entre las variables.

Si r es igual a -1 indica una correlación inversa perfecta.

Si r es igual a 0 las dos variables no están correlacionadas.

El signo de r será siempre igual al signo de la pendiente de la recta.

Su fórmula es una aplicación de los mínimos cuadrados:

$$r = \frac{n \sum x_i y_i - (\sum x_i) (\sum y_i)}{\sqrt{n \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2} \sqrt{n \sum y_i^2 - (\sum y_i)^2}}$$

COEFICIENTE DE CORRELACION.

ANALISIS ESTADISTICO.

Cálculos para la determinación del orden de reacción del Hidróxido de Magnesio.

Sacando el coeficiente de correlación correspondiente para cada temperatura, se concluye que el orden de reacción es de Cero Orden.

37°C

$$r = -0.4615553$$

$$m = -0.0081665$$

$$b = 107.60678$$

45°C

$$r = -0.358656$$

$$m = -0.0116689$$

$$b = 107.88927$$

60°C $r = -0.27312$

$$m = -0.0122305$$

$$b = 108.52359$$

Con los resultados obtenidos, se concluye que el coeficiente de correlación obtenido a las diferentes temperaturas es lógico ya que el método no es lo suficiente--

mente sensible, y además los valores que observamos de r no son cercanos. La pendiente es de cero en todas las temperaturas, por lo tanto se considera una recta.

Los resultados obtenidos para la determinación del Hidróxido de Aluminio en muestras sometidas a diferentes temperaturas para la degradación, se muestran en la tabla IV.

| TIEMPO (días) | TEMPERATURA 37°C | TEMPERATURA 45°C | TEMPERATURA 60°C |
|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 0 | 111.66 | 111.66 | 111.66 |
| 8 | 108.58 | 109.73 | 109.50 |
| 22 | 109.37 | 110.90 | 110.70 |
| 33 | 109.25 | 112.46 | 111.87 |
| 52 | 110.57 | 108.75 | 112.46 |
| 73 | 108.63 | 108.60 | 109.48 |
| 84 | 109.00 | 109.53 | 110.73 |
| 102 | 112.25 | 108.23 | 112.87 |

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Cálculos para la determinación del orden de reacción del Hidróxido de Aluminio.

Sacando el coeficiente de correlación correspondiente para cada temperatura, se concluye que el orden de -- reacción es de Cero Orden.

37°C

$$r = 0.1566$$

$$m = 0.0059528$$

$$b = 109.63546$$

45°C

$$r^x = -0.70514$$

$$m = -0.0292214$$

$$b = 111.3486$$

60°C

$$r = 0.21933$$

$$m = 0.0075214$$

$$b = 110.80713$$

ANÁLISIS DE VARIANCIAS.

El análisis de variancia describe una técnica con la que se puede analizar o dividir la variación total en componentes de variación significativa.

Por ejemplo cuando se desea conocer como varía alguna característica en muestras distintas.

En cualquier caso la variación propia de la muestra se llevará variación aleatoria y parte del objetivo del análisis de variancia es determinar las diferencias entre las medias muestrales.

Las muestras aleatorias de tamaño n se seleccionan de cada una de las k poblaciones.

Se supondrá que las k poblaciones son independientes y distribuidas normalmente con medias μ_1, \dots, μ_k variancia común T^2 ; se desea obtener los métodos apropiados para probar la hipótesis.

$$H_0 = \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k$$

$$H_1 = \text{al menos dos de las medias no son iguales.}$$

D. ANALISIS ESTADISTICO DE OTROS PARAMETROS.

Para analizar estadísticamente los otros parámetros: capacidad de neutralización de ácido, viscosidad y pH, - se hizo el análisis de variancia para dos factores, que son el tiempo y la temperatura.

Las fórmulas a utilizar son:

$$C = \frac{(\text{Tratamientos Totales})^2}{K \cdot n}$$

$$S.C. \text{ Trat} = \frac{\sum_{k=0}^k \sum_{n=u}^n y^2}{k \cdot n} - C$$

$$S.C.T. = \frac{(\sum_{n=1}^n T^2)}{n} - C$$

$$S.C.R. = \frac{(\sum_{k=1}^k T^2)}{K} - C$$

$$S.C.E. = (S.C.T.) - (S.C. \text{ Trat}) - (S.C.R.)$$

$$\text{VARIABLES TRATAMIENTOS} = \frac{S.C. \text{ Trat.}}{K-1}$$

$$\text{VARIABLES BLOQUES} = \frac{S.C.E.}{n-1}$$

$$\text{VARIABLES ERROR} = \frac{S.C.E.}{(K-1)(n-1)}$$

FACTOR DE TRATAMIENTOS = $\frac{\text{Variable Tratamientos.}}{\text{Variable Error}}$

FACTOR DE BLOQUES = $\frac{\text{Variable de Bloques}}{\text{Variable Error}}$

FACTOR OBTENIDO DEBE SER MENOR AL FACTOR DE TABLAS.

ANALISIS ESTADISTICO DE CAPACIDAD DE NEUTRALIZACION.

Los resultados de los análisis de la capacidad de neutralización de ácido se muestran en la Tabla V.

TABLA V. Capacidad de Neutralización de Acido.

| TIEMPO (Días) | TEMPERATURA | TEMPERATURA | TEMPERATURA |
|------------------|-------------|-------------|-------------|
| | 37°C | 45°C | 60°C |
| 0 | 24.6 | 24.6 | 24.6 |
| 8 | 24.63 | 24.5 | 24.58 |
| 22 | 24.50 | 24.45 | 24.55 |
| 33 | 24.00 | 24.30 | 24.25 |
| 52 | 24.4 | 24.37 | 24.15 |
| 73 | 24.2 | 24.10 | 24.09 |
| 84 | 24.30 | 23.90 | 24.00 |
| 102 | 24.30 | 23.80 | 23.50 |

Factor de Tratamientos = 7.07071428

Factor de Bloques = 1.85

Grados de Libertad de Tratamientos = 7

Grados de Libertad de Bloques = 2

Grados de Libertad de Error = 14

ANALISIS ESTADISTICO DE LA VISCOSIDAD.

Los resultados obtenidos del análisis de la viscosidad se muestran en la Tabla VI.

TABLA VI. Viscosidad.

| TIEMPO (Días) | TEMPERATURA | TEMPERATURA | TEMPERATURA |
|------------------|-------------|-------------|-------------|
| | 37°C | 45°C | 60°C |
| 0 | 1000 | 1000 | 1000 |
| 8 | 1000 | 1000 | 1000 |
| 22 | 1000 | 1000 | 1400 |
| 33 | 1000 | 1400 | 1600 |
| 52 | 1000 | 1600 | 2400 |
| 73 | 1000 | 1900 | 3000 |
| 84 | 1000 | 2000 | 3100 |
| 102 | 1000 | 2000 | 3100 |

Factor de Tratamientos = 2.884688

Factor de Bloques = 10.59042

Grados de Libertad de Tratamientos = 7

Grados de Libertad de Bloques = 2

Grados de Libertad de Error = 14

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

ANALISIS ESTADISTICO DEL pH.

Los resultados obtenidos de la medición del pH a las diferentes temperaturas se muestran en la Tabla VII.

TABLA VII. pH.

| TIEMPO (Días) | TEMPERATURA 37°C | TEMPERATURA 45°C | TEMPERATURA 60°C |
|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 0 | 8.3 | 8.3 | 8.3 |
| 8 | 8.3 | 8.3 | 8.3 |
| 22 | 8.33 | 8.29 | 8.22 |
| 33 | 8.25 | 8.16 | 8.07 |
| 52 | 8.26 | 8.24 | 8.12 |
| 73 | 8.24 | 8.12 | 7.97 |
| 84 | 8.24 | 8.2 | 7.95 |
| 102 | 8.23 | 8.15 | 7.92 |

Factor de Tratamientos = 5.070707

Factor de Bloques = 12.88283

Grados de Libertad de Tratamientos = 7

Grados de Libertad de Bloques = 2

Grados de Libertad de Error = 14

E. RESULTADOS DE PRUEBAS BIOLÓGICAS.

RESULTADOS DE LA PRUEBA DE RECUENTO MICROBIANO.

Los resultados que se muestran en la Tabla VIII, nos muestra el número de colonias formadoras de microorganismos mesofílicos aerobios y de hongos y levaduras -- por ml. de muestra, obtenidos de las pruebas realizadas a las diferentes temperaturas: ambiente, 37°C, 45°C, - - 60°C, y en una prueba ciclada que varió de 5°C a 25°C durante diez días.

TABLA VIII. Control Microbiológico.

| TEMPERATURA Y TIEMPO | Medios de Cultivo | | (Colonias/ mililitro) |
|----------------------------|-------------------|---------------|--------------------------|
| | SABOURAUD | TRIPTICASEINA | AGAR CUENTA GERMENES |
| - Ambiente Cero días | 1 | NEGATIVA | 2 |
| - Ciclada 10 días | 1 | 40 | 1 |
| -45-60°C 102 días | 0 | NEGATIVA | 0 |

RESULTADOS DE LA PRUEBA DE TOXICIDAD.

Los resultados que se muestran en la Tabla IX, nos muestra la toxicidad que mostró el producto sometido a las diferentes temperaturas. Pruebas según (10).

TABLA IX. Prueba de Toxicidad.

| TEMPERATURA | TOXICIDAD |
|-------------|--|
| Ambiente | No presentó ningún síntoma de toxicidad. |
| Ciclada | No presentó síntomas de toxicidad. |
| 60°C | No presentó síntomas de toxicidad. |

CAPITULO V

CONCLUSIONES

1. El estudio realizado nos confirmó que los principios_ activos son los suficientemente estables para que la_ prueba de estabilidad no fuese necesaria.

Sin embargo el estudio nos demostró que otros parámetros si deban tomarse en cuenta, así tenemos:

- a) La Capacidad Neutralizadora de Acido, no presenta variación significativa en relación a la temperatura ya que según el estudio estadístico la F obtenida es de 1.85, es menor que la F en tablas 3.74. En cambio si es sensible al tiempo ya que la F obtenida es de 7.07 y la F de tablas 3.74, sensiblemente mayor.
- b) La Viscosidad, se puede decir que es sensible_ a tiempos y no a temperaturas; las F obtenidas para tratamientos (tiempo) es 2.88 con una F en tablas de 2.76 ligeramente mayor la obteni-

da; la F para los bloques (temperaturas) es de 10.59 sensiblemente mayor que la F en tablas - 3.74.

c) El pH, por el análisis de varianza se deduce - que es sensible tanto a tiempos como a temperatura; las F obtenidas son: para tratamientos - 0.7 y para bloques de 12.88, las dos mayores - que las F de tablas.

2. A pesar de lo expresado anteriormente, todos los valores caen dentro de los parámetros especificados. Por lo tanto después del método de estabilidad acelerada, el producto cumple con los requerimientos de control de calidad; por lo tanto el producto se puede considerar estable.

3. En cuanto a pruebas biológicas se concluye:

a) Prueba de Toxicidad; es negativa en todos los casos, temperaturas y tiempos.

b) Prueba de Recuento Microbiano; presenta la modificación lógica de disminución de unidades formadoras por gramo en las muestras sometidas a las temperaturas de 45°C y 60°C.

CAPITULO VI

BIBLIOGRAFIA

1. Goodman y Gilman, LAS BASES FARMACEUTICAS DE LA TERAPEUTICA, Sexta Edición, Editorial Médica Panamericana, México, 1983.
2. REMINGTON FARMACIA I, 17° Edición, Editorial Médica - Panamericana.
3. Gilbert H. Ayres, QUANTITATIVE CHEMICAL ANALYSIS, Second Edition, Harper & Roy Publishers, New York, - - Evanston in London.
4. Fisher and Peters, BASIC THEORY AND PRACTICE OF QUANTITATIVE CHEMICAL ANALYSIS, Third Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia London, Toronto, 1968, - - 1969.
5. Douglas A. Skoog, Donald M. West, FUNDAMENTALS OF - - ANALYTICAL CHEMISTRY, Second Edition, 1963, by Holt, - Rinehart and Winston Ind.

6. D.J. Pietrzik/C.W. Frank, QUIMICA ANALITICA, Segunda Edición, México, 1988.
7. Connors, CURSO DE ANALISIS QUIMICO FARMACEUTICOS, Editorial Reverté, S.A., España 1981.
8. Gilbert H. Ayres, ANALISIS QUIMICO CUANTITATIVO, Segunda Edición, Editorial Harla, México, 1982.
9. Martindale, THE EXTRA PHARMACOPEIA, 27 Th Edition, - Edited by Ainhey Wade, The Pharmaceutical Press, London 1976.
10. FARMACOPEA NACIONAL DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, Quinta Edición, México, 1988.
11. FARMACOPEA NACIONAL DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, Cuarta Edición México, 1980.
12. José Helman, FARMACOTECNIA TEORICA Y PRACTICA, Tomo - VIII, Compañía Editorial Continental, S. A. de C.V., México, 1981.