

# UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

## FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS, BIOQUÍMICAS Y BIOTECNOLÓGICAS

### PROGRAMA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**Formulación, elaboración, y estabilidad de un jabón a base de un  
extracto valorado de *Ruta graveolens* “Ruda”**

**Tesis presentada por las Bachilleres en Farmacia y Bioquímica:**

**Apaza Bernal, María Alejandra**

**Chávez Pinto, Mariela del Carmen**

**Para optar por el Título Profesional de:**

**Químico Farmacéutico**

**Asesor:**

**Jaime Cárdenas García, PhD**

**AREQUIPA – PERÚ**

**2014**

*DEDICATORIA*

*A la memoria de mi padre, quien es el pilar más importante en mi vida,  
quien me enseñó a luchar por la realización de mis objetivos,  
demostrándome con su ejemplo que todo es posible.*

*A mi madre, mi gratitud por su amor y dedicación constante.*

*A mis hermanos y tías Gricelda, Baltazara y Yolanda, quienes con sus  
palabras de aliento y buenos deseos me brindan su apoyo incondicional.*

*María Alejandra*

*A mis padres, Vilma y Dimas, por su constancia, su apoyo, su paciencia y la  
dedicación que han tenido conmigo, y sobre todo por sus consejos, porque  
ustedes son mi ejemplo a seguir de superación.*

*A mis hermanos, Marisol, Walter y Maribel, por estar conmigo cuando más lo  
necesitaba, porque a pesar de todos los momentos complicados siempre han  
estado a mi lado, y me han acompañado brindándome su apoyo.*

*A mis primos, especialmente a tí Carlitos, este trabajo va a tu memoria.*

*Maríela*

## AGRADECIMIENTOS

*El presente trabajo es el resultado del esfuerzo y del apoyo de personas que de una u otra manera han hecho posible su culminación.*

*En primer lugar queremos agradecer a Dios por bendecirnos para llegar hasta donde hemos llegado, porque durante toda nuestra vida puso en nuestro camino muchos retos, y muchas experiencias que se fueron convirtiendo en aprendizajes.*

*A nuestros padres que han estado con nosotros durante todo este tiempo, a quienes les agradecemos tantas cosas que con un simple "gracias" no es suficiente para expresar todo lo que han aportado, aportan y aportaran en nuestras vidas.*

*A nuestro asesor de tesis Dr. Jaime Cárdenas García quien con sus indicaciones y consejos nos permitieron la realización del presente trabajo de investigación.*

*Un especial y sincero agradecimiento al Dr. José Villanueva Salas por su apoyo, sus consejos y colaboración constante.*

*A nuestra familia y amigos por estar siempre en los momentos importantes de nuestras vidas, por ser ejemplo para salir adelante y por los consejos que han sido de gran ayuda.*



## ÍNDICE

### GENERALIDADES

INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	3
HIPÓTESIS.....	4

### I. CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

1.1 Extracto.....	5
1.1.1 Definición.....	5
1.1.2 Usos.....	6
1.1.3 Clarificación de los extractos.....	6
1.1.4 Materia prima vegetal para la obtención del extracto.....	7
1.1.5 Extracción de materias primas vegetales.....	9
1.1.6 Obtención de extractos.....	9
1.1.7 Procesos de extracción.....	10
A. Maceración.....	10
B. Percolación.....	10
1.1.8 Evaporación a presión reducida.....	12
1.2 <i>Ruta graveolens</i> “Ruda”.....	13
1.2.1 Clasificación científica.....	13
1.2.2 Descripción botánica.....	13
1.2.3 Composición.....	14
1.2.4 Propiedades.....	15
1.2.5 Usos.....	15
1.3 Rutina.....	15
1.3.1 Estructura química.....	16

1.3.2 Rol como ligando.....	16
1.3.3 Efectos farmacológicos.....	17
1.4 Técnicas Cromatograficas.....	17
1.4.1 Cromatografía en Capa Fina.....	18
1.4.2 Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia.....	20
1.4.3 Utilización de la Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia para el análisis de productos Fito- terapéuticos .....	23
1.5 Grasas.....	24
1.5.1 Características de una grasa.....	24
A. Saponificación.....	24
1.5.2 Composición de una grasa.....	24
1.6 Jabón.....	25
1.6.1 Composición y caracteres del jabón.....	25
1.6.2 Síntesis de jabón.....	26
1.6.3 Fabricación de jabón.....	27
A. Materias primas.....	27
B. Tratamiento de grasas y aceites.....	28
C. Proceso de refinado.....	29
D. Blanqueo.....	29
E. Hidrogenación.....	29
1.7 Estabilidad.....	30
1.7.1 Cuándo realizar pruebas de estabilidad.....	31
1.7.2 Consideraciones generales sobre estabilidad.....	32
1.7.3 Factores que influyen la estabilidad de productos....	33
1.7.4 Condiciones de almacenamiento.....	35
1.7.5 Perioricidad de las evaluaciones.....	37
1.7.6 Parámetros de evaluación en la estabilidad.....	37

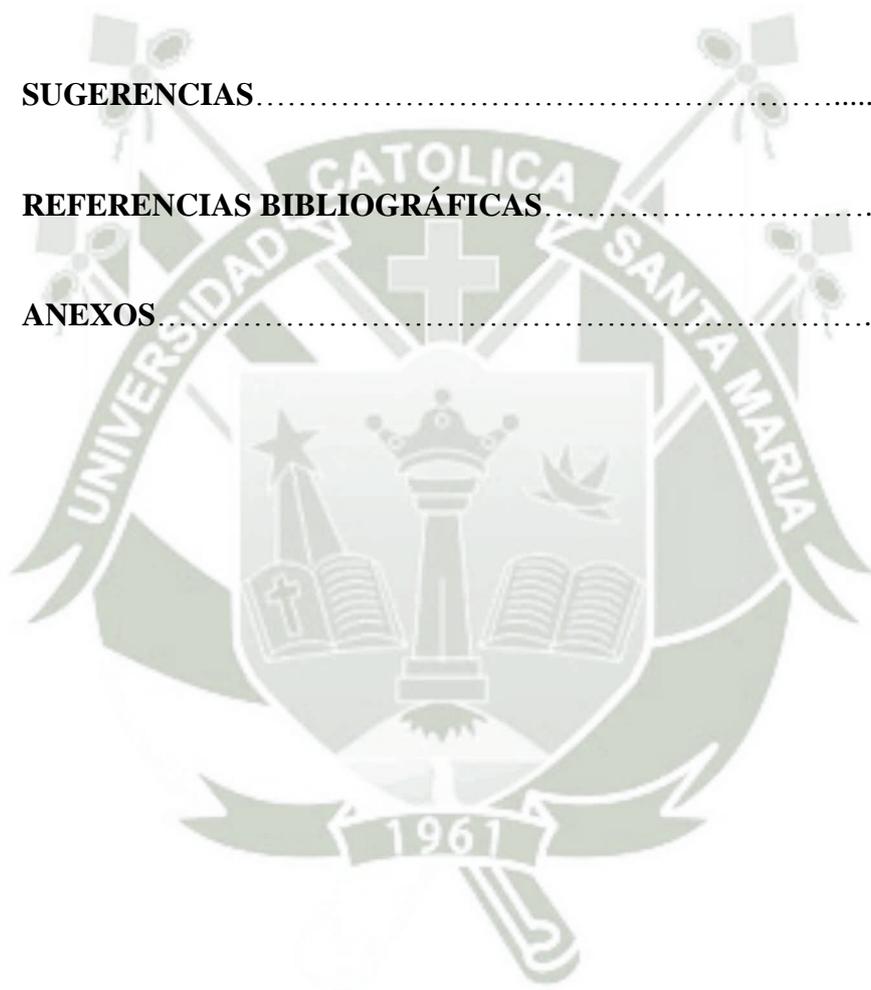
1.8 Estudios de Estabilidad.....	41
1.8.1 Tipos de Estudios de estabilidad.....	41
A. Estudios de estabilidad de extremos o corchetes.....	41
B. Estudios de estabilidad por matrices.....	42
C. Estabilidad preliminar.....	42
D. Estabilidad acelerada.....	43
E. Estabilidad a largo plazo o anaquel.....	44
1.8.2 Estudio formal de la estabilidad.....	45
1.8.3 Plazo de validez de productos cosméticos.....	49
1.8.4 Materiales y equipos involucrados en un programa deestabilidad.....	49
1.8.5 Resultados de los estudios de estabilidad.....	50
1.8.6 Panorama regulatorio.....	50
A. FDA – Food and Drug Administration.....	50
B. Reglamento Centroamericano.....	51
C. ICH - La Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano.....	52
D. Directiva Sanitaria N°031 –MINSA/ DIGEMID .01.....	54
E. Legislación Brasileña .....	55

## II. CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Campo de Investigación.....	57
2.1.1 Unidades de estudio.....	57
2.1.2 Ámbito geográfico y temporalidad.....	57
2.2 Materiales.....	57
2.2.1 Materiales de laboratorio.....	57
2.2.2 Equipos.....	58

2.2.3	Reactivos.....	59
2.3	Métodos.....	60
2.3.1	Obtención del extracto de <i>Ruta graveolens</i> “Ruda”..	60
2.3.2	Identificación del extracto de <i>Ruta graveolens</i> “Ruda” y elección del extracto a utilizar.....	61
2.3.3	Cuantificación del extracto de flores y semillas de <i>Ruta graveolens</i> “Ruda”.....	62
2.3.4	Protocolo de validación.....	63
2.3.5	Formulación cualitativa y cuantitativa del jabón.....	70
2.3.6	Elaboración del jabón.....	71
2.3.7	Especificaciones del jabón.....	72
2.3.8	Cuantificación de Rutina en el jabón elaborado a base de extracto obtenido de flores y semillas de <i>Ruta</i> <i>graveolens</i> “Ruda”.....	73
2.3.9	Estudio de estabilidad acelerada.....	74
2.3.10	Evaluación de los caracteres Organolépticos.....	78
2.3.11	Evaluación de los parámetros Físico-químicos.....	79
<b>III.</b>	<b>CAPÍTULO III: RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	
3.1	Recolección de muestras <i>Ruta graveolens</i> “Ruda”.....	84
3.1.1	Obtención del extracto de <i>Ruta graveolens</i> “Ruda”... ..	84
3.2	Determinación cualitativa de Rutina presente en el extracto de <i>Ruta graveolens</i> “Ruda”.....	86
3.3	Determinación cuantitativa de Rutina por HPLC, presente en el extracto de <i>Ruta graveolens</i> “Ruda”.....	87
3.4	Protocolo de validación del método analítico.....	88
3.5	Porcentaje de recuperación del método utilizado en HPLC.....	93

3.6 Formulación cualitativa y cuantitativa del jabón a base del extracto de <i>Ruta graveolens</i> “Ruda”.....	94
3.7 Elaboración del jabón a base del extracto de <i>Ruta graveolens</i> “Ruda”.....	95
3.8 Desarrollo del estudio de estabilidad acelerada.....	95
3.9 Obtención de la vida útil probable del jabón a base de Rutina a Partir de <i>Ruta graveolens</i> “Ruda” .....	108
<b>IV. CONCLUSIONES.....</b>	<b>114</b>
<b>V. SUGERENCIAS.....</b>	<b>115</b>
<b>VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>116</b>
<b>VII. ANEXOS.....</b>	<b>119</b>



## GLOSARIO DE TÉRMINOS

<b>μl</b>	: Microlitro
<b>ABNT</b>	: Asociación Brasileira de Normas Técnicas
<b>ANVISA</b>	: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria
<b>BPC</b>	: Cromatografía de Fase Ligando
<b>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OH</b>	: Ácido Fénico
<b>C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>16</sub></b>	: Rutina
<b>CH<sub>3</sub>COC<sub>7</sub>H</b>	: Metilheptilcetona
<b>CH<sub>3</sub>COC<sub>9</sub>H<sub>19</sub></b>	: Metilnonilcetona
<b>c.s.p.</b>	: Cantidad suficiente para
<b>Cc</b>	: Concentración
<b>CCD</b>	: Cromatografía en Capa Delgada
<b>CCF</b>	: Cromatografía en Capa Fina
<b>CDER</b>	: Centro de Investigación y Evaluación de Medicamentos
<b>CLAE</b>	: Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia
<b>DIGEMID</b>	: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>g.</b>	: Gramo
<b>GC</b>	: Cromatografía de Gases
<b>GLC</b>	: Cromatografía Gas – Líquido
<b>H<sub>2</sub>O</b>	: Agua
<b>H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub></b>	: Ácido Fosfórico
<b>HCl</b>	: Ácido Clorhídrico
<b>HPLC</b>	: High Performance Liquid Chromatography
<b>HR</b>	: Humedad Relativa
<b>IEC</b>	: Cromatografía de Intercambio Iónico
<b>ICH</b>	: La Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano
<b>IUPAC</b>	: Unión Internacional de Química Pura y Aplicada.
<b>IV</b>	: Infrarrojo
<b>LC</b>	: Cromatografía Líquida
<b>LLC</b>	: Cromatografía Líquido - Líquido
<b>LSC</b>	: Cromatografía Líquido - Sólido

<b>mΩ</b>	: Miliosmoles
<b>MINSA</b>	: Ministerio de Salud del Perú
<b>mL</b>	: Mililitro
<b>mm</b>	: Milímetros
<b>NaCl</b>	: Cloruro de sodio
<b>NaOH</b>	: Hidróxido de Sodio
<b>AgNO<sub>3</sub></b>	: Nitrato de Plata
<b>Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub></b>	: Nitrato de Magnesio
<b>PA</b>	: Principio Activo
<b>PEAD</b>	: Polietileno de Alta Densidad
<b>PEBD</b>	: Polietileno de Baja Densidad
<b>PET</b>	: Polietileno Tereftalato
<b>PM</b>	: Peso Molecular
<b>PP</b>	: Polipropileno
<b>PS</b>	: Poliestireno
<b>ppm</b>	: Partes por millón
<b>rpm</b>	: Revoluciones por minuto
<b>RTCA</b>	: Reglamento Técnico Centroamericano
<b>SEC</b>	: Cromatografía de Exclusión por Tamaño
<b>TLC</b>	: Cromatografía en capa fina
<b>USP</b>	: Farmacopea Americana
<b>UV-Vis</b>	: Ultravioleta - <i>Visible</i>

## RESUMEN

El objetivo principal del presente trabajo fue formular y elaborar un jabón, que en su contenido presente el glucósido flavonoide llamado Rutina; para ello se realizó un extracto metanólico de la planta *Ruta graveolens* “Ruda”, por el método de percolación, y se evaporó a presión reducida, hasta la eliminación completa del solvente.

Para asegurar la presencia del glucósido flavonoide en el extracto, se realizaron diversos análisis, con los cuales se confirmó mediante Cromatografía de Capa Fina la presencia del mismo, comparando el extracto con un estándar de rutina, utilizando una fase móvil compuesta por: acetato de etilo, ácido acético, ácido fórmico, agua destilada (100:11:11:26).

Además se analizó el extracto por Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia, determinando cuantitativamente la presencia del glucósido flavonoide, estando la proporción de la fase móvil compuesta por: acetonitrilo + H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0.05% en agua ultrapura 18.2 mΩ.

Es así, que asegurando cuali y cuantitativamente la presencia del glucósido flavonoide rutina, se formuló y elaboró la forma farmacéutica: barras sólidas de jabón.

Se elaboraron un total de cuatro lotes, tres de ellos con una misma composición, incluido el extracto y un lote denominado blanco, el cual se formuló de la misma manera, pero no presentó en su composición el extracto. Este último nos sirvió como lote control en los análisis cuantitativos.

Las barras sólidas de jabón fueron sometidas a un estudio de estabilidad acelerada, por un período de tres meses, bajo las siguientes condiciones: temperatura de 40 °C y una humedad relativa de 75%, que corresponden a la zona climática IV, a la cual pertenecemos.

Se fueron separando 3 muestras por lote cada 15 días, las cuales se sometieron a análisis físico-químicos y organolépticos. Esto nos brindó un total de 7 resultados por lote, elaborando con estos datos, una curva que nos indica el comportamiento del glucósido flavonoide en las barras sólidas de jabón.

Los resultados finales obtenidos fueron comparados con las especificaciones del fabricante, nos indican que la forma farmacéutica elaborada aprueba satisfactoriamente el estudio de estabilidad al cual fue sometido.



## ABSTRACT

The main goal of the present work was to formulate and to elaborate a soap that has in its content the glycoside flavonoid called Rutin, for this we should make a methanolic extract of the plant *Rutagraveolens* "Rue", by the method of percolation, that was evaporated on a rotary evaporator, up to the complete elimination of the solvent.

To assure the presence of the glycoside flavonoid in the extract, diverse analyses were realized. Where, the presence of Rutin was first confirmed by Chromatography of Thin Layer, comparing the extract with a Standard of Rutin, we used a mobile phase composed for: Acetate of ethyl, acetic acid, formic acid, distilled water (100:11:11:26).

The extract was also analyzed by High Performance Liquid Chromatography, determining quantitatively the presence of the glycoside flavonoid, being the proportion of the mobile phase, composed by: Acetonitrile+  $H_3PO_4$  to 0.05 % and ultrapure water 18.2 mΩ.

It is like that, that assuring qualitatively and quantitatively the presence of the glycoside flavonoid Rutin that was formulated and elaborated the pharmaceutical form: solid bars of soap.

There were elaborated a total of 4 batch, three of them with the same composition, included the extract and one batch was named Blanco, which was formulated of the same way but did not present in his composition the extract. This one later on served us as a control batch in the quantitative analyses.

The solid bars of soap were submitted to a study of accelerate stability, for a period of 3 months, under the following conditions, which correspond to the climatic zone to which we belong: temperature of 40°C and one relative dampness of 75 %.

There were separating 3 samples for batch every 15 days, which were submitted to physical – chemical analysis and sensorial's. This offered us a total of 7 results for batch, elaborating with this information, a curve that indicates us the behavior of the glycoside flavonoid in the solid bars of soap.

The final results obtained once were compared with the specifications of the manufacturer; indicate us that the pharmaceutical elaborated form approves satisfactorily the study of stability to which it was submitted.



## GENERALIDADES

### INTRODUCCIÓN

Con la finalidad de atender a las necesidades del mercado y proteger la salud de la población es que la Industria cada día requiere de mayores controles para sus productos ya sea por exigencias de la autoridad sanitaria o bien como una necesidad de adecuarse a los estándares de calidad y competitividad que cada día son más altos.

La preparación y formulación de productos se consideró durante muchos años como un arte; y sus estudios, como disciplina estaban constituidos por una gran cantidad de conocimientos empíricos y descriptivos que se han transformado, en la actualidad, en un conjunto de nociones de alto rigor científico y acelerado desarrollo.

Los cosméticos, productos de higiene y perfumes “son preparaciones constituidas por sustancias naturales o sintéticas, de uso externo en las diversas partes del cuerpo humano con el objetivo exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, alterar su apariencia y/o corregir olores corporales y/o protegerlos o mantenerlos en buen estado”<sup>13</sup>, es por ello que las empresas tienen la responsabilidad de evaluar la estabilidad de sus productos, antes de ponerlos a disposición del consumidor, requisito fundamental para la calidad y seguridad de los mismos.

Productos expuestos para el consumo y que presenten problemas de estabilidad organoléptica, físico-química y/o microbiológica, además de incumplir los requisitos técnicos de calidad pueden colocar en riesgo la salud del consumidor, configurando infracción sanitaria<sup>14</sup>.

El estudio de estabilidad proporciona indicaciones sobre el comportamiento del producto, permitiendo establecer el tiempo de validez que posee un producto, frente a condiciones ambientales a las que puede ser sometida, desde la fabricación hasta su expiración y es una garantía de que conserva las propiedades para lo cual fue diseñado y fabricado. La estabilidad también ofrece información sobre las condiciones de manejo, conservación y transportación de los productos, de manera que se toman las precauciones necesarias para evitar el deterioro del mismo.

Según la International Federation of Societies of Cosmetic Chemists-IFSCC, la prueba de estabilidad es considerada como un procedimiento predictivo, basado en datos obtenidos de productos almacenados en condiciones que buscan acelerar alteraciones posibles de suceder en las condiciones del mercado<sup>21</sup>.

El análisis de diversas formulaciones cosméticas y productos para la higiene personal, resaltan la versatilidad de la Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC); es una herramienta fundamental y ampliamente utilizada para el análisis cuali-cuantitativo de productos cosméticos. Su difusión se debe principalmente a las características fisicoquímicas de la mayoría de los compuestos activos involucrados, la principal ventaja de esta técnica frente a las metodologías analíticas clásicas es su especificidad, permitiendo la separación, identificación y cuantificación de los componentes de muestras complejas.



## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Formular, elaborar y determinar la estabilidad de un jabón a base de un extracto valorado de *Ruta graveolens* (Ruda).

### OBJETIVOS ESPECIFICOS

- i. Determinar cuali y cuantitativamente la presencia de rutina en el extracto de *Ruta graveolens* “Ruda”.
- ii. Elaborar un jabón a base del extracto valorado de *Ruta graveolens* “Ruda”.
- iii. Determinar la estabilidad de los jabones elaborados estableciendo los parametros necesarios de Control de Calidad.

### HIPÓTESIS

Dado que la *Ruta graveolens* “Ruda”, presenta como principio activo Rutina, es probable que al formular y elaborar una forma farmacéutica conteniendo este principio activo, luego de someterlo a un estudio de estabilidad acelerada, se obtenga una concentración favorable como resultado final.

## CAPÍTULO I MARCO TEÓRICO

### 1.1. EXTRACTO

#### 1.1.1. DEFINICIÓN

Un extracto es una sustancia obtenida por extracción de una parte de una materia prima, donde los principales activos contenidos en las plantas pueden ser extraídos mediante diversas técnicas extractivas o bien pueden ser administrados como tales, tal y como se encuentran en la planta desecada o en la planta fresca.<sup>1</sup>

Se puede elevar la concentración de principios activos procedentes de una tintura, cocimiento o jugo de las plantas por medio de la evaporación del disolvente, sea alcohol o sea agua.<sup>2</sup>

Existen diversos aparatos para tal efecto, dependiendo del resultado que se quiera conseguir:<sup>1</sup>

- Concentradores a vacío.
- Nebulizadores o atomizadores: producen una evaporación instantánea haciendo atomizar el líquido a través de una corriente de aire caliente. Así se obtienen los nebulizados.
- Liofilizadores, es un buen sistema aunque muy caro. Consiste en enfriar a muy bajas temperaturas. Después por medio de una potente fuente de vacío el disolvente solidificado por el frío, pasa directamente a vapor, sin pasar por estado líquido. A este proceso se le llama sublimación y así se obtiene los liofilizados.

Por medio de los anteriores métodos se obtienen:<sup>1</sup>

- EXTRACTOS FLUIDOS, en los que 1 g. de planta equivale a 1 g. de extracto. Tienen el inconveniente de que la mayor parte de alcohol, se ha evaporado en el

proceso, y ya no actúa como conservante, por lo que su caducidad es corta. Por otra parte, los aceites esenciales de la tintura desaparecen, por lo que están incompletos.

- **EXTRACTOS BLANDOS Y FIRMES**, poco usados por tener muchas desventajas.
- **EXTRACTOS SECOS**, los cuales contienen menos de un 4% de agua. Dentro de los extractos secos, los más eficaces y con casi la totalidad de principios activos de las plantas, son aquellos en los que se realiza, como método extractivo, la extracción escalonada, que es la forma utilizada para la fabricación de nuestros composores, en donde se llega al agotamiento total de la planta.

Aunque es inexacto, se puede establecer una equivalencia entre los diferentes tipos de extractos:<sup>2</sup>

- 1g de extracto seco ó 1 g. de nebulizado, equivale a aproximadamente 5-6g de extracto fluido.
- 1g de extracto fluido equivale aproximadamente a 5g de tintura.

### **1.1.2. USOS**

Los extractos de plantas medicinales se utilizan por el hombre desde la antigüedad para la cura de múltiples dolencias. Se obtienen mediante la separación de porciones biológicamente activas presentes en los tejidos de plantas, con el uso de un solvente (alcohol, agua, mezcla de estos u otro solvente selectivo) y un proceso de extracción adecuado.<sup>3</sup>

Para la industria farmacéutica las plantas medicinales son una fuente de nuevas moléculas con efectos farmacológicos, que son utilizables directamente y que permiten obtener productos farmacéuticos con menores efectos secundarios y satisfacer las necesidades crecientes del uso de productos naturales.<sup>3</sup>

### **1.1.3. CLARIFICACIÓN DE LOS EXTRACTOS**

El objetivo de esta etapa es retirar el residuo de droga que a veces queda presente en los extractos, así como el material indeseable formado durante el proceso de concentración. Mientras la percolación da como resultado generalmente extractos lípidos, el proceso de maceración frecuentemente involucra el paso de partículas finas de la droga al extracto. Por lo cual, los extractos concentrados al enfriarse, presentan frecuentemente precipitados floculentos, constituidos generalmente por materia inerte.<sup>1</sup>

La manera más simple de separar los sólidos indeseables del extracto es la sedimentación o decantación.<sup>1</sup>

#### 1.1.4. MATERIA PRIMA VEGETAL PARA LA OBTENCIÓN DE EXTRACTOS

Uno de los aspectos más importantes en la producción de extractos medicinales es garantizar altos rendimientos del material vegetal y elevado contenido de principios activos, lo que depende entre otros aspectos de:<sup>1</sup>

- Elección adecuada del material vegetal (por su empleo tradicional o validación científica de su uso).
- Factores pre-cosecha: disponibilidad de la especie, factibilidad del cultivo, lugar y época de cultivo e identificación botánica.
- Factores post-cosecha: selección, secado, molinado y almacenaje.

Las condiciones de cosecha y procesamiento influyen en la cantidad final de metabolitos recuperables del tejido de las plantas. Se debe conocer la parte de la planta a cosechar, la época y la forma de corte. Chile (2005) ejemplifica sobre la época óptima de cosecha la que varía con el órgano vegetal:<sup>1</sup>

**Tabla N° 1.1: Época óptima de cosecha según los órganos vegetales**

<i>Parte de la planta</i>	<i>Época de cosecha</i>
Hojas	Fase más activa de la fotosíntesis
Frutos	Cuando están totalmente desarrollados
Flores	Estado de botón floral
Raíces	Cuando están bien desarrolladas
Cortezas	En primavera, evitando períodos de lluvias intensas

Del manejo post-cosecha dependerá en gran medida que el material mantenga y conserve las características físicas, químicas, organolépticas y farmacológicas.<sup>1</sup>

El material fresco debe ser inmediatamente bien manipulado de forma que no se deteriore, desechando partes manchadas o enfermas de la planta, así como realizar el lavado con agua corriente de ser necesario.<sup>1</sup>

Por regla general se recomienda secar el material vegetal antes del molinado lo que evita el riesgo de contaminación por hongos. Las condiciones de secado deben ser estudiadas debidamente pues la humedad excesiva, la incidencia de sol directo y el polvo atmosférico deterioran el material destruyendo sus propiedades medicinales, con la consecuente disminución de la calidad de la materia prima. Lo recomendable es secar el material hasta aproximadamente un 10 % de humedad.<sup>1,2</sup>

Entre los métodos de secado más utilizados encontramos: secado en estufa, secado al sol y secado a la sombra, siempre teniendo en cuenta que el secado del material vegetal se debe realizar a condiciones moderadas de temperatura.<sup>1</sup>

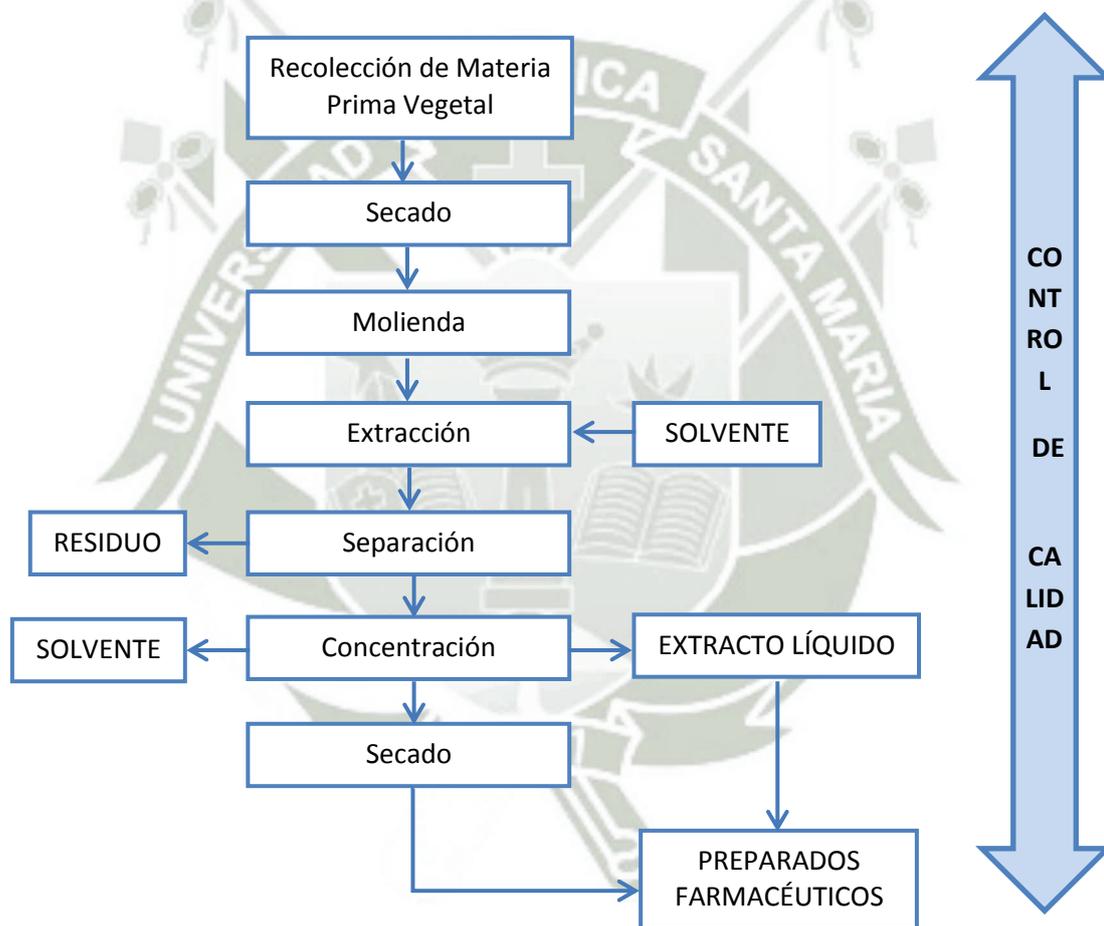


Fig. 1.1.: Proceso de obtención de extractos a partir de plantas medicinales

Referencia: Elaboracion propia

### 1.1.5. EXTRACCIÓN DE MATERIAS PRIMAS VEGETALES

La legislación sobre plantas medicinales y productos fitoterapéuticos es objeto de discusión en casi todos los países de América Latina. Considerando que los conceptos no han sido todavía estandarizados, utilizaremos en los conceptos básicos según la legislación brasileña.<sup>1</sup>

La fabricación de un producto fitoterapéutico o el aislamiento de un constituyente químico a partir de la materia prima vegetal comprenden las operaciones de molienda, extracción, concentración, purificación y secado.<sup>3</sup>

Dependiendo del propósito al que se destine el extracto, se puede obtener uno cuya composición química contenga la mayor parte de los constituyentes químicos de la planta, o un extracto que contenga solamente constituyentes químicos con una determinada característica.<sup>3</sup> En el primer caso, normalmente se usa un solvente de naturaleza general, de alta polaridad, como el alcohol etílico o el metanol. En el segundo caso se emplea un solvente selectivo, de menor polaridad, como el hexano que sólo extrae de la planta las grasas vegetales y otros componentes apolares. La elección del solvente de extracción, así como la permanencia en la composición química de la materia vegetal, representan dos aspectos de suma importancia en cualquier proceso de fabricación, bien sea de productos fitoterapéuticos o bien sea de sustancias naturales aisladas.<sup>3</sup>

### 1.1.6. OBTENCIÓN DE EXTRACTOS

Es importante establecer los parámetros de extracción para lograr la estandarización del proceso, esto garantizará la calidad, rendimiento, seguridad eficacia del producto medicinal, por ejemplo:<sup>3</sup>

- *Naturaleza química de la materia prima vegetal*
- *Selección del solvente*
- *Relación sólido-líquido*
- *Tamaño de partícula del sólido*
- *Temperatura*
- *Velocidad de agitación y tiempo de extracción*
- *Viscosidad del medio*

### 1.1.7. PROCESOS DE EXTRACCIÓN

Los procesos de extracción varían en función de la escala de producción, de la naturaleza y calidad de la materia prima y de la naturaleza del solvente. Los procesos de extracción pueden ser divididos en dos grupos:<sup>3</sup>

- Procesos que dan como resultado un equilibrio de la concentración entre el soluto y el residuo.
- Procesos que agotan completamente la droga.

Los procesos que dan como resultado un equilibrio de la concentración son la maceración y la maceración dinámica. Los procesos que agotan completamente la droga son: la percolación, la re-percolación y la extracción en contra corriente.<sup>3</sup>

#### A. Maceración

El proceso de maceración consiste en poner en contacto la droga y el solvente, durante varios días. Se trata de un proceso que da como resultado un equilibrio de concentración entre la droga y el solvente, y depende de factores que están unidos a la droga, como por ejemplo, su naturaleza, el tamaño de partícula su contenido de humedad y cantidad y factores que están relacionados con el solvente, como por ejemplo, la selectividad y la cantidad. El rendimiento del extracto disminuye cuando la relación droga/solvente aumenta.

Las grandes desventajas del proceso de maceración son la lentitud del proceso y el hecho de no ser posible alcanzar la extracción completa de la droga. Para disminuir las pérdidas del extracto en el residuo de la extracción, la operación de maceración (estática o dinámica) puede repetirse dos o tres veces, después de haber escurrido el solvente de la extracción anterior. Este procedimiento disminuye la cantidad de extracto retenido en el residuo, pero aumenta la cantidad del solvente a ser recuperado. Este inconveniente puede superarse, adoptándose el esquema de procesamiento en serie, conforme se describe para la percolación.<sup>3</sup>

#### B. Percolación

La percolación consiste en hacer pasar el solvente a través de la droga, hasta su extracción exhaustiva completa. La percolación simple, comprende la extracción exhaustiva de la droga con el solvente siempre renovado. En pequeña escala, la percolación se realiza en aparatos, denominados percoladores, de cuerpo cilíndrico o cónico, provistos de un grifo en la parte inferior, para regular el flujo del solvente.

Según la *Farmacopea Alemana*, la capa de la droga debe ser igual a cinco veces el diámetro medio del equipo.<sup>3</sup>

La percolación en pequeña escala o en escala industrial, comprende una etapa preliminar de humedecimiento de la droga, fuera del cuerpo del percolador. Este procedimiento tiene como objetivo aumentar el contacto, facilitando el paso del solvente y no permitiendo la formación de falsas vías, que perjudican la eficiencia del proceso. El humedecimiento debe ser realizado fuera del percolador, ya que la droga puede hincharse excesivamente, principalmente cuando el solvente es acuoso y comprimirse contra las paredes del percolador, no permitiendo el paso del solvente. El disolvente se renueva de modo continuo y debido a ello mantiene el gradiente de concentración lo más alto posible, el disolvente corre de arriba abajo a través de la materia prima. El disolvente puro desplaza al que contiene la sustancia extraída sin ser necesario aplicar presión. La calidad del extracto depende al igual que la maceración del grado de finura del material vegetal, la velocidad de difusión de las sustancias activas desde el vegetal al disolvente y en la velocidad de pasaje del disolvente. La percolación simple presenta, como desventaja, el alto consumo de solvente.

- **Equipos para la Percolación**

Los percoladores son recipientes de vidrio cilíndrico con grifo de entrada (para el disolvente) y salida (para el extracto) y su tamaño es fundamental para la obtención de un buen extracto.<sup>3</sup>

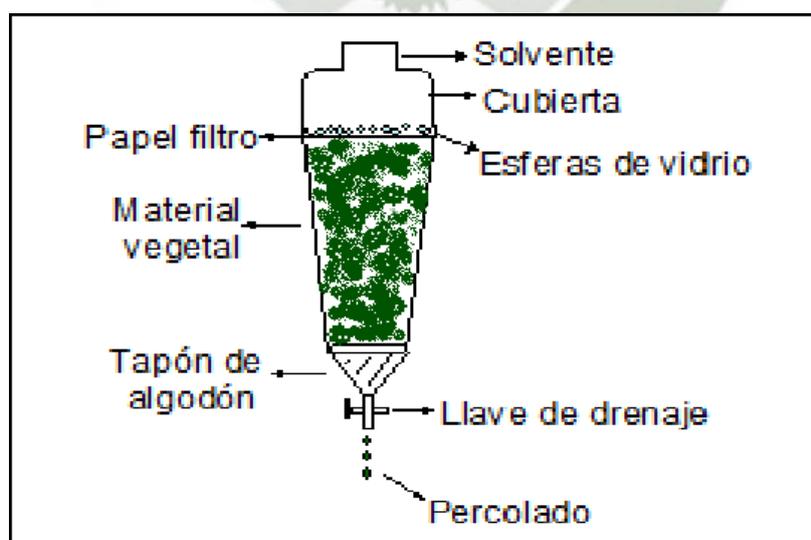


Fig. 1.2: Equipo de Percolación

### 1.1.8. EVAPORACIÓN A PRESIÓN REDUCIDA

Actualmente se emplean los denominados evaporadores rotativos de vacío (Rotavapor) los cuales además de evaporar intensamente, permiten recoger el producto de la evaporación.<sup>3</sup>

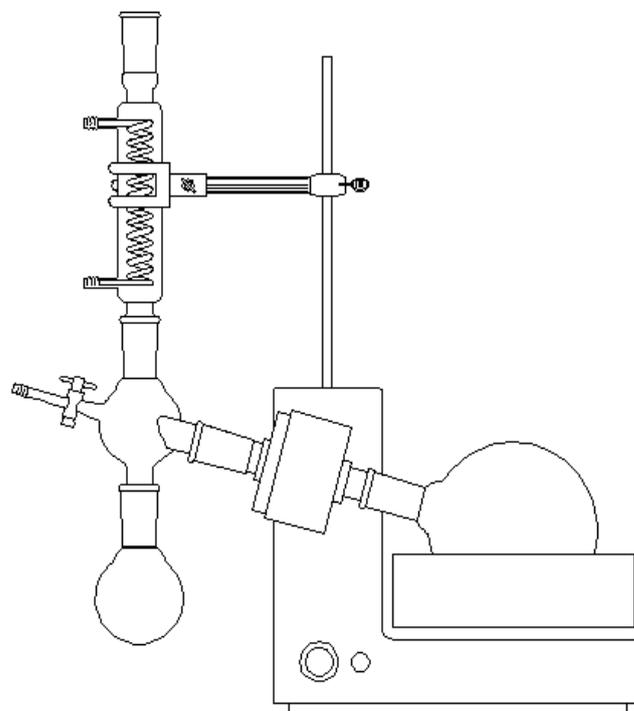


Fig. 1.3.: Esquema de Rotavapor

Un Rotavapor, básicamente consiste en un motor eléctrico que produce el giro de un tubo con un ajuste esmerilado al que se acopla un matraz de fondo redondo que contiene la solución. Dicho matraz se sumerge parcialmente en un baño de agua, manteniendo el giro. La temperatura del baño no debe exceder de 35 a 40°C para la manipulación de los disolventes orgánicos más comunes, más esto depende del solvente utilizado en la solución. Acoplado al sistema, se encuentra un refrigerante por el que circula un líquido, que por lo general es agua, produciendo condensación del disolvente que se recoge en un colector.<sup>3</sup>

Finalmente las fases quedan separadas: en el colector el disolvente y en el matraz los compuestos sólidos que hubieran estado disueltos.<sup>3</sup>

El conjunto constituye un sistema cerrado conectado a una bomba de vacío, bien una trompa de agua o un circuito de vacío.<sup>3</sup>

El efecto de rotación crea una superficie de evaporación que abarca todo el balón evaporador, lo cual lo hace mucho más eficaz que otras técnicas de evaporación.<sup>3</sup>

## 1.2. *Ruta graveolens* “RUDA”

*Nombre científico: Ruta graveolens L.*



Fig. 1.4: Arbusto de Ruda

### 1.2.1. CLASIFICACIÓN CIENTÍFICA<sup>4</sup>

- Reino: Vegetal
- Clase: Agiospermae
- Subclase: Dicotiledoneae
- Orden: Rutae
- Familia: Rutaceae
- Género: Ruta
- Especie: Graveolens L.

### 1.2.2. DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Ruda es el nombre común de un arbusto que suele crecer hasta los 80 cm, es una planta herbácea, robusta asilvestrada, muy aromático, se vuelve leñosa en la cepa, pero en todas las primaveras hecha vástagos nuevos, tiernos y erguidos.<sup>4</sup>

De tallo redondeado, fuerte, erguido, leñoso, con ramas superiores herbáceas y cubiertas por una corteza rugosa. En sus ramificaciones distales es liso, verde y herbáceo. Hojas pequeñas, blandas, 2 -3 pinnadas, alternas, verde azuladas o blanquecinas, con pequeños puntos glandulosos de un color verde claro que llegan hasta 10mm y que contienen glándulas aromáticas y poseen un sabor ligeramente picante. Sus flores son de color amarillo o amarillo verdoso, estas se agrupan en ramilletes cuya flor central cuenta con

cinco pétalos y las demás sólo cuatro, estos pétalos aparecen ligeramente dentados en sus bordes. El fruto es una cápsula redondeada que al madurar presenta numerosas semillas de color negro con forma arrañonada con cinco lóbulos, sus semillas tienen forma de media luna.<sup>4</sup>

Es poco exigente con respecto a suelos, prospera bien en terrenos secos, pedregosos y expuestos al sol.<sup>4</sup> Sólo se debe regar cuando esté seco el suelo. Se desarrolla bien en sitios soleados y sobre suelo liviano. Clima templado o templado frío son los más favorables.<sup>4</sup>

Aunque hoy en día su cultivo ha disminuido, se propaga por semillas y por división de matas,<sup>4</sup> no teniendo requerimientos muy especiales para su cultivo.<sup>4</sup>



Fig. 1.5.: Flores, Hojas y Semillas de Ruda

### 1.2.3. COMPOSICIÓN

Contiene en todas sus partes, aceite esencial (0.7-1.5%) que contiene decenas de componentes, el principal de los cuales es la metilnonilcetona  $\text{CH}_3\text{COC}_9\text{H}_{19}$ , que representa el 75%.<sup>4</sup>

Se encuentra mezclada con cantidades variables de metilheptilcetona  $\text{CH}_3\text{COC}_7\text{H}$ , fenol (sinónimo de ácido fénico  $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$  antiséptico) y otras sustancias (cetonas, alcoholes, ésteres, terpenos) y cumarinas y derivados; además, flavonoides, entre ellos el flavonglucósido Rutina o Rutósido, conocido como vitamina P, de fórmula  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{16} + 3 \text{H}_2\text{O}$ . Un fermento llamado ramnodiasta descompone en quercetina y ramnosa, y esta, finalmente en glucosa y ramnosa; un principio amargo, resina, goma, tanino de efectos astringentes, vitamina C y alcaloides.<sup>4</sup>

#### 1.2.4. PROPIEDADES

Los principales componentes son el glucósido *Rutina* y aceite esencial. Este último se obtiene por destilación de la planta fresca cuando sus flores están en botón. También se encuentran presentes un principio amargo, gomas, resinas, materias tánicas, etc. El aceite esencial contiene principalmente metilheptilcetona y también *I*-a-pineno, cineol, *I*-limoneno y cantidades menores de metil *n*-nonilcarbinol.<sup>4</sup>

A pesar de que se considera que la ruda puede resultar tóxica, desde hace siglos se ha usado con fines medicinales y culinarios y aun se sigue usando, usada en las proporciones adecuadas no presenta peligro alguno.<sup>4</sup>

Las hojas y flores de la ruda contienen metilcetonas, alcaloides y el glicósido flavonoide rutina. La rutina aumenta la resistencia de los capilares sanguíneos.

La ruda contiene gran cantidad de vitamina C y por ello se considera antiescorbútica, no obstante, existen otras plantas más versátiles y con menos peligro de toxicidad, como el limón o la naranja, que sirven para combatir el escorbuto. Además, la ruda posee propiedades sedantes y antiespasmódicas, a pesar de ello dosis altas de ruda pueden ser tóxicas y no se debe usar nunca durante el embarazo.<sup>4</sup>

#### 1.2.5. USOS

Su uso sin control ocasiona irritaciones del tubo digestivo y termina en gastroenteritis. Sirve contra inflamaciones y daños de periostio, desgarro del hueso, aumenta la resistencia de vasos sanguíneos frágiles, alivia venas varicosas, se le atribuyen propiedades antiespasmódicas, emenagogas, antiparasitarios y rubefacientes. También ayuda en la regulación y provoca la menstruación. En medicina veterinaria como antiparasitaria.<sup>4</sup>

La ruda posee cierta toxicidad, por lo que deben tomarse precauciones para no mezclarla con otras plantas y además identificar muy bien sus envases.<sup>4</sup>

#### 1.3. RUTINA

Los principales flavonoides de interés industrial son la rutina y la hesperidina. La rutina se usa en terapéutica como normalizador de la permeabilidad y resistencia de los capilares.<sup>4</sup>

Rutina, también llamada rutósido, quercetin-3-rutinósido y soforina, es un glucósido flavonoide encontrado en algunas plantas. Se ha encontrado este compuesto en los pecíolos de las especies de los géneros *Rheum* y *Asparagus*, y también en algunas frutas, en especial cítricos.

Su nombre proviene de *Ruta graveolens*, una planta que también contiene rutina. A veces se la refiere como vitamina P, pero no es estrictamente una vitamina.<sup>4</sup>

Al contrario de los glicósidos cardiotónicos, los flavonoides son producidos en escala industrial y sus precios en el mercado mundial son bajos y varían según el grado de pureza. La rutina para uso farmacéutico posee grado farmacopéico y es cotizada a precios más altos; para síntesis contiene un mayor número de impurezas, generalmente el grado de pureza se sitúa en la escala de 94% al 97%.

Las especificaciones de la rutina para síntesis son establecidas generalmente por las industrias de síntesis química y varían de acuerdo con el proceso utilizado por el fabricante.<sup>4</sup>

### **1.3.1. ESTRUCTURA QUÍMICA**

La rutina es el glucósido entre el flavonol quercetina y el disacárido rutinosa. La rutina se forma creando enlace entre el disacárido y el grupo hidroxilo de la quercetina.<sup>4</sup>

### **1.3.2. ROL COMO LIGANDO**

Puede combinarse con cationes, proveyendo nutrientes a las células de las plantas. En humanos, liga el ion  $Fe^{2+}$ , previniendo su enlace al peróxido de hidrógeno, que de otra manera formaría un altamente reactivo radical libre que pudiera dañar las células.

Es también un antioxidante, y un potente inhibidor VEGF (inhibidor de la angiogénesis), y también cumple un rol inhibiendo algunos cánceres.<sup>4</sup>

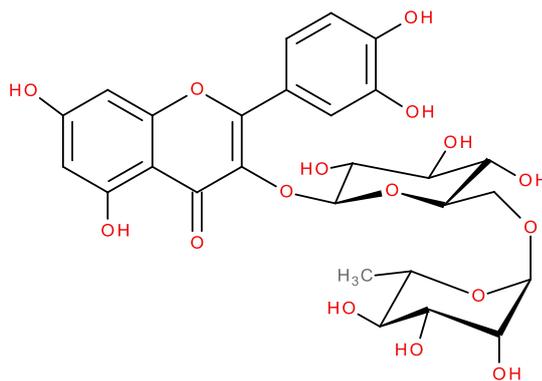


Fig. 1.6.: Estructura de Rutina

**Nombre IUPAC:**

2-(3,4-dihidroxifenil)-5,7-dihidroxi-3-[[[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-  
([[[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi}metil)oxan-2-il]oxi]-4H-  
cromen-4-ona.

**1.3.3.EFECTOS FARMACOLOGICOS**

- La rutina inhibe la agregación plaquetaria, así como disminuye la permeabilidad vascular, haciendo la sangre menos espesa y mejorando la circulación.
- La rutina tiene actividad antiinflamatoria.
- La rutina inhibe la actividad de la aldosa reductasa, una enzima normalmente presente en el ojo y otras partes del cuerpo. Ayuda a transformar la glucosa en sorbitol.
- La rutina también fortalece los capilares, y puede reducir los síntomas de hemofilia. Además puede ayudar a prevenir el desagradable edema de las piernas.
- La rutina, como ácido ferúlico, puede reducir la citotoxicidad del colesterol LDL oxidado y reduce el riesgo de enfermedades cardíacas.
- También hay alguna evidencia de que la rutina puede ser usada en el tratamiento de hemorroides, várices y microangiopatías.

**1.4. TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS**

Según la IUPAC, “La Cromatografía es un método, usado primariamente para la separación de los componentes de una muestra, en la cual los componentes se distribuyen en dos fases, una de las cuales es estacionaria, mientras la otra se mueve”.<sup>5</sup>

La cromatografía engloba un grupo amplio de métodos que permiten la separación, asilamiento, identificación y cuantificación de componentes dentro de una mezcla.<sup>6</sup>

La cromatografía es un proceso de separación en el cual la muestra se distribuye en dos fases: una estacionaria, mientras que la otra es móvil y pasa a través del lecho cromatográfico. La fase estacionaria puede ser un material sólido, poroso, de superficie activa a manera de pequeñas partículas, o una película delgada de líquido que cubre un soporte sólido o una columna. La fase móvil es gaseosa o líquida.<sup>7</sup> Por lo tanto, si la fase móvil es gaseosa se denomina cromatografía gaseosa. Mientras que en la cromatografía líquida, la fase móvil es siempre líquida. De este modo, al pasar la fase móvil sobre una fase estacionaria, una mezcla de sustancias puede ser separada en sus componentes.<sup>8</sup>

Dentro de la cromatografía líquida, la cromatografía en capa fina (TLC) y la cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC) son las más comunes.

#### **1.4.1. CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (TLC)**

La cromatografía en capa fina consiste en la separación de los componentes de una mezcla a través de la migración diferencial sobre una capa fina de adsorbente, retenida sobre una superficie plana. En esta técnica, una solución de la muestra que va a ser analizada se aplica por medio de un tubo capilar sobre la superficie de un adsorbente inerte (sílica, alúmina, etc.) distribuido uniformemente sobre una placa de vidrio o de aluminio. La placa se coloca verticalmente dentro de una cámara previamente saturada con el vapor del eluyente adecuado, de tal forma que la parte inferior de la placa que contiene la muestra entre en contacto con la fase móvil. El eluyente va a migrar por capilaridad en la placa Cromatográfica, separando por migración diferencial los diversos componentes de la mezcla a ser estudiada. Después de que ha ocurrido, se evapora el eluyente y la placa se analiza utilizando luz UV o luz visible o aplicando reactivos que dan como resultado reacciones de coloración con las sustancias contenidas en la mezcla analizada.<sup>5</sup>

Las sustancias coloreadas pueden ser vistas a la luz del día, sin tratamiento previo. Sustancias no coloreadas se pueden detectar si los compuestos absorben en la región del UV corto (254 nm) o si pueden excitarse para producir fluorescencia por radiación de onda corta o larga (366 nm). También la detección puede llevarse a cabo por medio de reactivos cromogénicos (produciendo manchas coloreadas), o reactivos fluorogénicos (produciendo manchas fluorescentes) o por métodos biológicos.<sup>6</sup>

La posición de la zona de una sustancia (mancha) puede ser descrita con la ayuda del Factor de Retención ( $R_f$ ), que es el cociente obtenido al dividir la distancia entre la zona de la sustancia y la línea base, por la distancia entre el recorrido del solvente y la línea base. Esto describe la posición de una mancha en el cromatograma de un modo numérico simple. El  $R_f$  es siempre menor o igual a 1.<sup>8</sup>

Es importante mencionar que la saturación de la cámara tiene gran influencia en los valores de  $R_f$  y en la separación lograda.<sup>6,8</sup>

En la figura 1.7 presentada a continuación se esquematiza un experimento de TLC.

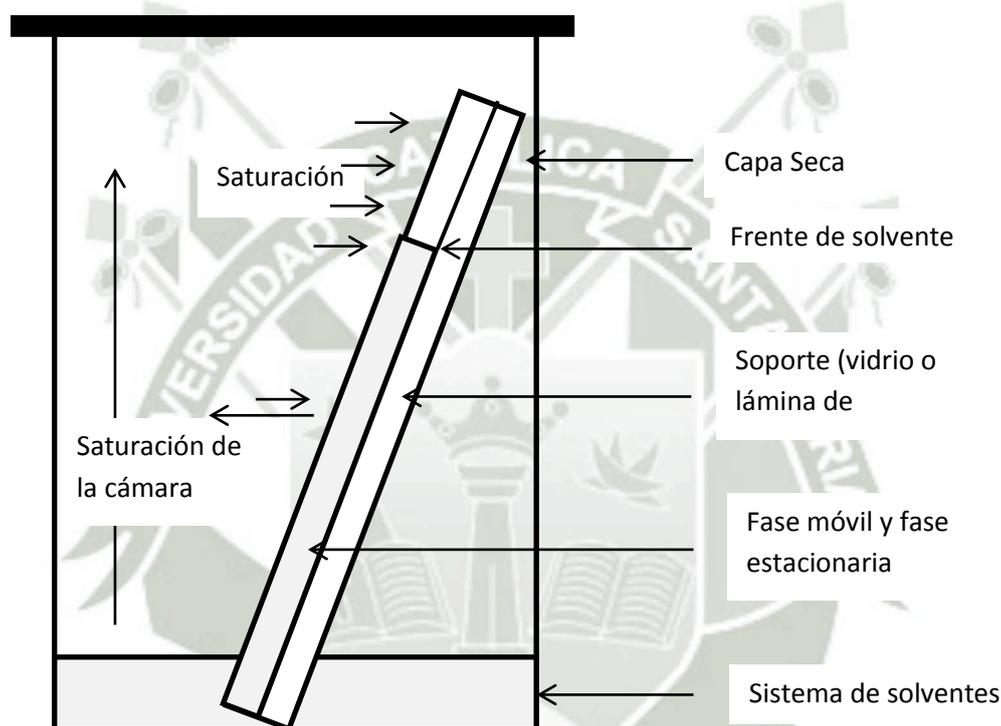


Fig. 1.7.: Esquema Cromatografía en Capa Fina (CCF)

El proceso de separación está fundamentado principalmente en una serie de etapas o equilibrios de adsorción-desorción.<sup>5</sup>

Las ventajas del uso de la cromatografía en capa fina<sup>5</sup> pueden ser:

- Se necesita equipos simples y de bajo costo.
- Es fácil de ejecutar y comprender.
- Es rápida, reproducible y versátil en su análisis.
- Se utiliza una pequeña cantidad de solvente y de muestra.
- Brinda la posibilidad de analizar varias muestras en una sola placa Cromatográfica.

- Brinda la posibilidad de revelar las placas con reactivos cromogénicos, lo cual hace posible detectar sustancias que no absorben en la región UV/Visible.
- Brinda la posibilidad de efectuar separaciones en escala semi-preparativa.

#### **1.4.2. CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA EFICIENCIA (CLAE, HPLC)**

Las siglas HPLC hacen referencia a la cromatografía líquida de alta resolución o “*high performance liquid chromatography*”.<sup>18</sup> Es un método cromatográfico poderoso que permite excelentes separaciones de mezclas complejas en periodos de tiempo cortos.<sup>7</sup>

El sistema de cromatografía líquida de alta eficiencia es una técnica cromatográfica que permite trabajar con diferentes modalidades de cromatografía, adsorción, reparto, intercambio iónico y filtración molecular. Para realizar esto sólo es necesario cambiar el tipo de fase estacionaria y la utilización de eluentes adecuados.<sup>5</sup>

En este tipo de cromatografía, la muestra pasa a través de una fase estacionaria empaquetada en una columna, llevada por una fase móvil líquida a elevada presión. Durante ese tiempo los componentes de la muestra son separados en la columna.<sup>9</sup> Después de la separación los analitos son reconocidos por un detector, a medida que eluyen de la columna. Se pueden analizar trazas de materiales orgánicos e inorgánicos en concentraciones de  $10^{-6}$  a  $10^{-12}$  g dependiendo del detector elegido.<sup>9,10</sup>

En HPLC, la fase estacionaria y la fase móvil son capaces de interactuar con la muestra de forma selectiva.<sup>10</sup>

La separación depende de la interacción hidrofóbica entre la molécula de soluto en la fase móvil y la fase estacionaria.<sup>11</sup>

El gran avance de la cromatografía líquida de alta eficiencia consiste en la posibilidad de utilizar micro partículas, con lo cual se aumenta considerablemente la eficiencia de la separación.<sup>5</sup>

Sus principales ventajas son:

- Capacidad de separación bastante elevada.
- Separaciones a temperatura ambiente.
- No está limitada a la volatilidad o a la estabilidad térmica de las sustancias.
- Rapidez y reproducibilidad de los análisis.
- Las muestras no son destruidas por el detector y pueden ser recogidas y utilizadas puras.

El equipo de HPLC tiene los siguientes componentes.<sup>5</sup>

### **1. Recipiente para el Solvente**

Recipiente es donde se acondiciona el solvente que va a ser utilizado para la elución. Debido al gran volumen de solvente que es bombeado a través de la columna, el solvente tiene que estar completamente libre de impurezas, para no dañar el sistema de bombeo, la columna y la válvula inyectora, incluso para que no se obstruyan las tuberías del sistema lo que causaría una presión alta. Para retirar las impurezas del solvente y eliminar las partículas sólidas que podrían causar daños a los pistones de la bomba, es necesario que el solvente se pase a través de un filtro de 0.22 o 0.45 micrómetros de porosidad. El solvente debe estar totalmente desgasificado, pues la liberación de burbujas dentro del equipo afecta el funcionamiento del detector y la eficiencia de la columna. Para lograr esto es necesario utilizar ultrasonido, agitación en vacío e incluso hacer burbujear helio. La fase móvil debe ser de un grado alto de pureza para permitir el análisis con alta sensibilidad.

### **2. Bombas Inyectoras**

El perfeccionamiento de las bombas fue el factor más importante para la evolución de la cromatografía líquida de alta eficiencia. Estas bombas trabajan con una presión que alcanza hasta 600 bars, son resistentes a los solventes químicos, poseen un flujo continuo que varía entre 0.01 y 10 ml/min para las aplicaciones analíticas o hasta 100 ml/min para las aplicaciones preparativas. Todas estas características son necesarias para permitir el tránsito del eluente a través de columnas altamente compactadas. Cuando se utiliza elución isocrática (fase móvil constante durante el proceso cromatográfico) se necesita una sola bomba. Si hacemos uso de una gradiente de elución se puede utilizar una sola bomba siempre y cuando los solventes se hayan combinado previamente a baja presión en una cámara de mezcla; cuando los solventes son mezclados a alta presión se hace necesario el empleo de dos o tres bombas.

### **3. Inyectores**

Es un sistema colocado entre la bomba y la columna y es el responsable por la entrada de la muestra que va a ser analizada en el sistema cromatográfico.

Los inyectores modernos están equipados con un sistema “loop” o de “desvío” en el cual la muestra se coloca dentro de un compartimiento y el flujo de la columna es

desviado a través del empleo de una válvula, que lleva la muestra hasta la columna. Los inyectores son fabricados en material inerte y resistente a altas presiones, normalmente en acero inoxidable o teflón.

#### **4. Columnas**

Una columna para HPLC consiste en un tubo de acero inoxidable o de otro material resistente a la presión, empacada con micropartículas de sílica bastante homogéneas cuyos grupos silanol pueden estar enlazados con diferentes grupos de acuerdo con el tipo de sustancias que se desea separar. En el caso de enlaces de grupos apolares ( $C_{18}$ ,  $C_8$ ,  $C_2$ ) la cromatografía será de fase reversa, en la cual las sustancias con mayor polaridad tenderá a salir primero. Si se utiliza la sílica libre o enlazada con grupos polares, la cromatografía será de fase normal, y las sustancias más polares sufren mayor interacción y son por esta razón las últimas en ser eluidas. Se puede utilizar la cromatografía de intercambio iónico usando grupos catiónicos o aniónicos químicamente enlazados con micropartículas porosas de sílica o de resinas poliméricas.

#### **5. Detectores**

Se han desarrollado varios tipos de detectores para el uso en cromatografía líquida de alta eficiencia. Algunos de ellos son bastante sensibles y selectivos, por el hecho de detectar solamente un número limitado de sustancias. Otros son considerados universalmente por el hecho de detectar diferentes clases de sustancias. Los más utilizados son los detectores de fluorescencia, por índice de refracción, detectores de adsorción en la región UV-Vis, detectores electroquímicos, detectores por conductividad eléctrica. Los detectores por índice de refracción, electroquímicos y de conductividad eléctrica presentan la desventaja de no permitir el uso de gradientes de elución.

#### **6. Registradores**

El objetivo principal de estos aparatos es representar en un registro gráfico una señal eléctrica emitida por el detector para cada sustancia separada. Las características importantes de estos registradores son la rápida respuesta y la velocidad variable del papel.

A continuación en la figura 1.8 se detalla las partes del equipo de HPLC.

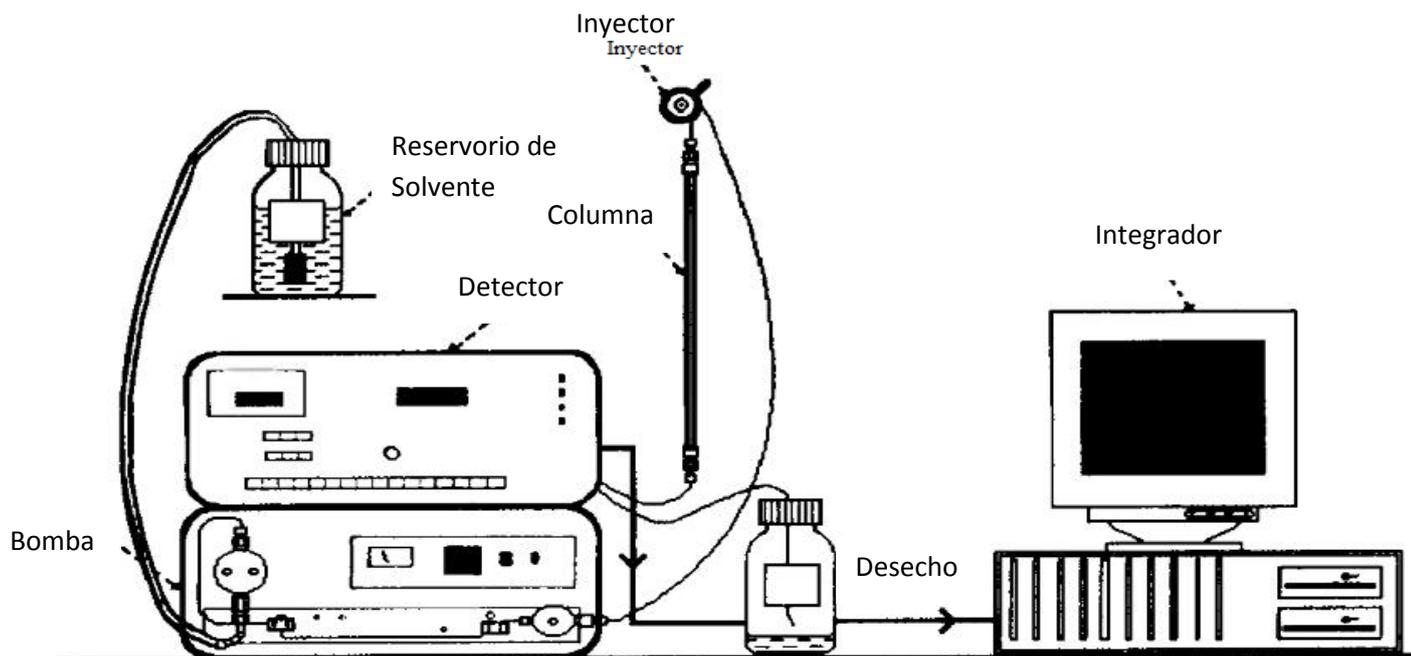


Fig. 1.8: Esquema Equipo HPLC

### 1.4.3. UTILIZACIÓN DE LA CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA EFICIENCIA PARA EL ANÁLISIS DE PRODUCTOS FITOTERAPÉUTICOS

Hoy prácticamente todos los laboratorios que efectúan análisis de constituyentes utilizan cromatografía líquida de alta eficiencia. Existen varias razones para esto, entre las cuales tenemos:

- El precio de los equipos tiende a disminuir día a día, lo cual permite su adquisición;
- Permite realizar con ventajas todas las separaciones que se llevan a cabo por cromatografía en capa fina;
- Realizar los análisis cuantitativos de forma mucho más eficaz y segura.

El perfeccionamiento de los detectores específicos para determinadas clases de sustancias permite un análisis selectivo de ellas, incluso cuando se encuentran en mezclas complejas.<sup>5</sup>

La utilización de la cromatografía de alta eficiencia para el análisis de los constituyentes de las plantas ha aumentado en la misma proporción que el desarrollo de los nuevos detectores y de nuevas fases estacionarias.<sup>5</sup>

## 1.5. GRASAS

### 1.5.1. CARACTERÍSTICAS DE UNA GRASA

Su densidad es menor a la del agua. Posee carácter oleaginoso porque tiene una alta viscosidad debido a la estructura en cadena larga de los triglicéridos ya que existe un gran rozamiento entre cadenas. Es insoluble en agua, pero soluble en la mayor parte de los disolventes orgánicos, como el éter etílico,  $C_2S$ , éter de petróleo, etc. Son saponificables por álcalis fuertes.<sup>12</sup>

#### A. Saponificación:

Supongamos que tenemos una mezcla de triglicéridos. Si los hidratamos con una base fuerte se produce la saponificación que es una hidrólisis en medio básico.

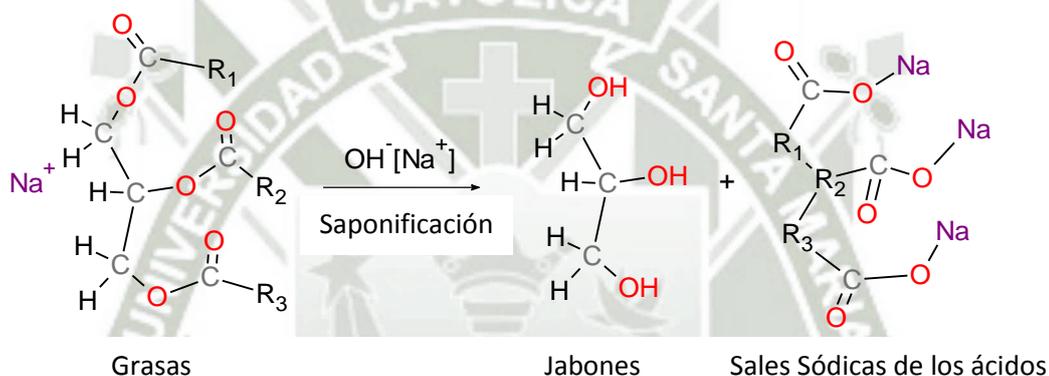


Fig. 1.9.: Reacción de Saponificación de una grasa

La saponificación es un proceso muy importante para separar los triglicéridos del resto de componentes.<sup>12</sup>

La mayoría de los compuestos de una grasa son insolubles en agua. Sólo se saponifican los triglicéridos (aunque también hay otros ésteres).<sup>12</sup>

### 1.5.2. COMPOSICIÓN DE UNA GRASA

Cualquier grasa o aceite se constituye por 2 grupos de compuestos:<sup>12</sup>

- Triglicéridos (ácidos grasos) → 98-99% de la grasa.
- Componentes o constituyentes menores → 0,1 – 1% de la grasa.

Estos componentes menores son los responsables de comunicarle el flavor (aroma y sabor) a los aceites. También le dan estabilidad y permiten la detección de posibles adulteraciones.<sup>12</sup>

## 1.6. JABÓN

Químicamente el jabón es una mezcla de las sales de sodio o de potasio de ácidos grasos de cadena larga, producidas por la hidrólisis (saponificación) de una grasa animal o vegetal con un álcali. Las grasas y los aceites son triglicéridos, es decir triésteres de glicerol con tres ácidos carboxílicos de cadena larga, no ramificada.<sup>13</sup>

El jabón limpio contiene 30% aproximadamente de humedad y se seca por aire caliente o en tubos calentados por vapor.<sup>13</sup>

Los jabones al ser sales sódicas o potásicas de ácidos grasos, tienen la capacidad de alterar la tensión superficial del agua (ya que disminuyen la atracción de las moléculas de agua entre sí en la superficie). Este tipo de sustancias se denominan tensioactivas.<sup>13</sup>

Las propiedades del jabón derivan de las características de sus moléculas, éstas contienen dos partes diferenciadas; un grupo hidrófobo (repelente al agua) apolar, uno o más grupos polares o iónicos. Las partes no polares de tales moléculas se disuelven en las grasas o aceites y las porciones polares son solubles en agua.<sup>13</sup>

Los jabones ejercen su acción limpiadora debido a que los dos extremos de su molécula son muy diferentes. Uno de los extremos de la molécula es iónico, por tanto hidrófilo y tiende a disolverse en el agua. La otra parte es la cadena de hidrocarburo no polar, por tanto lipófila o afín a la grasa y tiende a disolverse en ella. Una vez solubilizadas en agua, la grasa y la mugre pueden eliminarse.<sup>13</sup>

Según la Real Académica de la Lengua se define jabón como “Pasta que resulta de la combinación de un álcali con los ácidos de aceite u otro cuerpo graso. Es soluble en el agua, y por sus propiedades detersorias sirve comúnmente para lavar”.

El jabón, por tanto, son sales de metales alcalinos (sodio y potasio) de ácidos carboxílicos, los cuales están comprendidos en un rango de cadena carbonada entre C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub>.<sup>13</sup>

### 1.6.1. COMPOSICIÓN Y CARACTERES DEL JABÓN

La reacción química que se verifica en la fabricación del jabón de grasas y aceites neutros (triglicéridos) se expresa en la forma siguiente:<sup>13</sup>

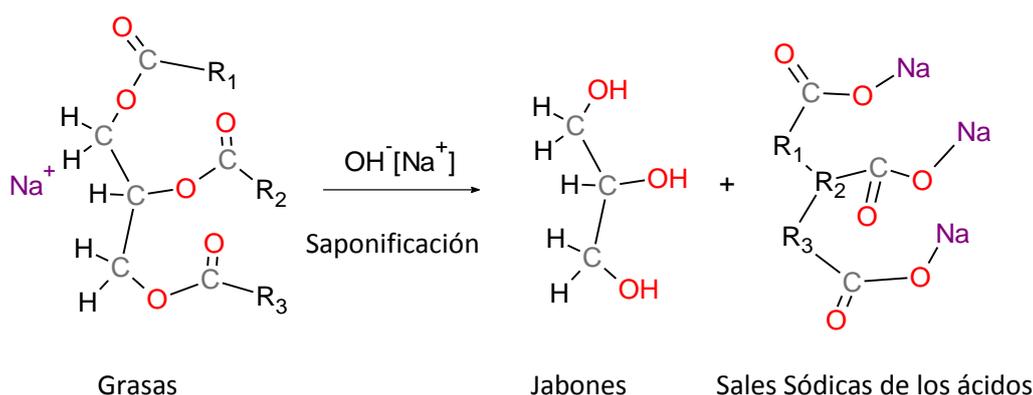


Fig. 1.10.: Reacción de Saponificación de una grasa

Esta reacción se conoce con el nombre de saponificación. Si el álcali utilizado es hidróxido de sodio se obtiene un jabón duro o sólido, en cambio con hidróxido de potasio el jabón es blando o líquido. La glicerina se aprovecha como subproducto.

La cantidad de NaOH requerida para saponificar una cantidad dada de grasa neutra se calcula por el índice de saponificación de la grasa, el cual se expresa como el número de miligramos de KOH (a base de 100%) necesarios para saponificar un gramo de grasa.

El índice de saponificación se multiplica por el factor 0.715 para obtener el número necesario de miligramos de NaOH.

En la neutralización de los ácidos grasos, la reacción química se expresa de la siguiente forma:<sup>13</sup>



En esta última reacción no se forma glicerina.

### 1.6.2. SÍNTESIS DEL JABÓN

El jabón se compone de las sales de sodio (o de potasio) de ácidos grasos de 12 a 18 átomos de carbono. Las sales de sodio fabricadas en grandes cantidades es el jabón duro. Por otro lado, el jabón generado mediante las sales potásicas se denomina jabón blando. Ambos, se obtienen saponificando grasas o aceites, o neutralizando ácidos grasos con hidróxido o carbonato de sodio o de potasio.<sup>13</sup>

La mejor clasificación de jabón se basa en el uso para los que ha sido fabricado. El de mejor calidad es el jabón de tocador, que contiene muy poco álcali, en el cual se utiliza para su síntesis grasa y aceite de color mucho más claro. El que le sigue en calidad es el jabón de servicio ligero, que se presta en forma de pastillas, polvos, gránulos y escamas. Este último se usa para lavar la vajilla, tejidos de lana, etc. En este caso se usan grasas con un color un tanto más oscuras.<sup>13</sup>

Las grasas más oscuras se emplean en la fabricación de jabón para el lavado de ropa en el hogar doméstico. Existen, también, el jabón industrial, el cual se fabrica para fines específicos.<sup>13</sup>

### 1.6.3. FABRICACIÓN DE JABÓN

Un jabón se obtiene por la reacción de grasas animales y vegetales con un álcali cáustico, el hidróxido sódico para jabones duros, o el hidróxido potásico para jabones blandos. El tipo de grasa o aceite que se utilice depende generalmente de su coste y disponibilidad.<sup>13</sup>

Entre los tipos de jabones que se comercializan en el mercado tenemos:<sup>13</sup>

- Jabón de Tocador
- Escamas de jabón
- Jabones moldeados
- Tintes Fluorescentes

La mayor parte del jabón se fabrica por uno de los dos métodos básicos siguientes:<sup>13</sup>

- Saponificación de grasas y aceites
- Neutralización de ácidos grasos

El más utilizado es el primero porque el equipo requerido para obtener productos de buena calidad es relativamente sencillo y poco costoso. La producción y manipulación de ácidos grasos requiere metales resistentes a los ácidos, caros y difíciles de conseguir.<sup>13</sup>

## A. Materias Primas

En la fabricación del jabón, los caracteres físicos y químicos del producto dependen directamente de las materias primas empleadas. De las grasas y aceites se emplean el sebo, la manteca, aceite de nueces, los residuos de la refinación y del endurecimiento de aceites de semilla y algunos aceites marinos.<sup>13</sup>

- **Álcalis.** En la mayor parte del jabón se utiliza el NaOH como álcali saponificador o neutralizante. En el procedimiento ordinario para hacer jabón se usa el cloruro de sodio en grandes cantidades para precipitar el jabón de su solución en la lejía (fase acuosa).<sup>13</sup>
- **Grasas y Aceites.** Los ácidos grasos más convenientes en el jabón son el láurico, el mirístico, el palmítico y el oleico, que contiene de 12 a 18 átomos de carbono. Es evidente que los caracteres del jabón están directamente relacionados con los ácidos grasos de las materias primas utilizadas.<sup>13</sup>
- **Sebo.** El sebo se utiliza en la fabricación de jabón en mayor cantidad que cualquier otra grasa. Se obtiene fundiendo grasas de ganado vacuno, lanar, caballo, etc; y se clasifica en dos grados comerciales: comestible y no comestible. La mayor parte de sebo utilizado es no comestible.<sup>13</sup>

El título del sebo crudo es un factor importante para determinar la calidad del sebo y la dureza del jabón que se producirá. El título se define como el punto de solidificación de los ácidos grasos contenidos en el sebo, expresado en grados centígrados. Una grasa cuyo título excede los 40°C, se clasifica como sebo, y hasta 490°C se considera como grasas o manteca.<sup>13</sup>

- **Aceites.** Estos aceites, a saber: de coco, de palma, palmiste, marinos, de oliva, de cacahuate, de maíz, o de sésamo, se utilizan combinados con las grasas ordinarias utilizadas en la fabricación de jabón. Se utilizan para jabón especiales con propiedades distintas a las del jabón común. Este jabón no tiene mucha salida, debido a que es muy caro por las materias primas utilizadas.<sup>13</sup>

## B. Tratamiento de Grasas y Aceites

Las grasas y los aceites utilizados en la fabricación del jabón se transportan en barcos, camiones-tanques. Al ser recibidos en las fábricas o áreas de almacenamiento, las grasas y aceites solidificados se funden por calentamiento con serpentines de vapor cerrados y

se bombean a los tanques de almacenaje. Estos tanques tienen el fondo en forma cónica para la sedimentación del exceso de humedad y de los materiales insolubles.<sup>13</sup>

El tratamiento de las materias primas después de la sedimentación depende del jabón que se intenta producir, y del tiempo que están almacenadas antes de la saponificación. Pueden ser refinadas y blanqueadas antes de bombearlas a la caldera del jabón.<sup>13</sup>

Es muy importante, al almacenar las grasas y aceites para la fabricación del jabón, conservarlos tan secos como sea posible, para evitar su alteración por la hidrólisis. Como resultado de la formación de ácidos grasos libres durante la hidrólisis, se oscurece el aceite.<sup>13</sup>

Una vez almacenado el sebo blanco se refina de nuevo y se blanquea antes de ser saponificado. El sebo de color se somete a cualquiera de los diversos tratamientos decolorantes. El aceite de coco se refina y blanquea si va a ser usado para obtener productos de alta calidad.<sup>13</sup>

### **C. Proceso de Refinado**

La mayor parte de la materia prima se refina por medio de un álcali cáustico para mejorar la cantidad. Los residuos del proceso, que se asientan en el fondo del tanque, contienen algo de aceite neutro. Si la masa de residuos ha de ser convertida en ácidos grasos, se saponifica el aceite neutro y luego se hidroliza la masa para liberar los ácidos grasos.<sup>13</sup>

### **D. Blanqueo**

Terminado el proceso de refinado, la materia grasa se blanquea con una tierra absorbente para producir un jabón de “caldera” o de color blanco. El blanqueo puede hacerse en vasija abierta bajo presión atmosférica, o en tanque cerrado a vacío. Es mejor el método al vacío porque quita el olor a la materia grasa a la vez que la blanquea. La materia grasa blanqueada se filtra en prensas-filtros de placas y se almacenan para el posterior suministro.<sup>13</sup>

### **E. Hidrogenación**

Las grasas blandas y los aceites marinos, compuestos de glicéridos, con elevado contenido de ácidos grasos insaturados, pueden ser mejorados por hidrogenación. La hidrogenación elimina olores desagradables y endurece la materia grasa.<sup>13</sup>

## 1.7. ESTABILIDAD

Estabilidad es la capacidad que tiene un producto de mantener sus especificaciones de calidad establecidas en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil; depende principalmente de factores ambientales, tales como Temperatura y Humedad, que juegan un papel muy importante en los resultados que se obtienen sobre las propiedades tanto fisicoquímicas y biológicas.<sup>14, 15</sup>

La prueba de estabilidad de un producto ofrece indicaciones sobre su actuación en el transcurso de un intervalo de tiempo, ofreciendo datos sobre el mantenimiento de sus características de fabricación hasta el fin de su plazo de validez.<sup>14</sup>

Esta estabilidad es relativa, pues varía con el tiempo y en función de factores que aceleran o retardan alteraciones en los parámetros del producto. Modificaciones dentro de límites determinados pueden no configurar como motivo para reprobar el producto.<sup>14</sup>

El estudio de estabilidad de productos cosméticos contribuye para:<sup>14</sup>

- Orientar el desarrollo de la formulación y del material de acondicionamiento adecuado.
- Proporcionar ayudas para el perfeccionamiento de las formulaciones.
- Estimar el plazo de validez y proporcionar informaciones para su confirmación.
- Auxiliar en el monitoreo de la estabilidad organoléptica, físico-química y microbiológica, produciendo informaciones sobre la confiabilidad y seguridad de los productos.
- Para obtener productos lo más estables posibles.

### *¿Porque es importante ejecutar las pruebas de estabilidad de productos?*

- Los estudios de estabilidad deben hacer parte del sistema de garantía de la calidad de la empresa.<sup>15</sup>
- Refuerzan la credibilidad de la empresa:
  - Profesionales
  - Departamento Reguladores
  - Proveedores
  - Principales consumidores
- Contribuyen para la economía de recursos.
- Rastrean efectivamente las causas de reclamos y recojo.

- Ayudan a investigar causas de no conformidades relacionadas al producto, al proceso y al propio sistema de calidad.
- Proporcionan un diferencial competitivo.

**Tabla N° 1.2: Estabilidad = Calidad**

<i>Calidad de un producto</i>	<i>Consecuencias de inestabilidad</i>
Contenido del componente activo	Pérdida o incremento del componente activo
Características organolépticas	Pérdida de uniformidad de contenido
Pureza adecuada	Presencia de microorganismos
Ausencia de impureza o estar en un nivel adecuado	Aparición de productos de degradación tóxico
Estado microbiológico satisfactorio	Pérdida de las características físicas

Es casi imposible la aplicación de una serie de estándar de pruebas en todos los caso y en todas las situaciones. Las pruebas de estabilidad son utilizadas como subsidio para estimar el plazo de validez del producto. Cabe a la empresa fabricante la responsabilidad de evaluar la estabilidad de sus productos, antes de ponerlos a disposición del consumo, requisito fundamental para la calidad y seguridad de los mismos.<sup>14, 15</sup>

Los productos expuestos para el consumo y que presenten problemas de estabilidad organoléptica, físico-química y/o microbiológica, además de incumplir los requisitos técnicos de calidad pueden colocar en riesgo la salud del consumidor, configurando infracción sanitaria.<sup>14</sup>

### **1.7.1. CUÁNDO REALIZAR LAS PRUEBAS DE ESTABILIDAD**

- Durante el desarrollo de nuevas formulaciones y de lotes-piloto de laboratorio y de fábrica.
- Cuando ocurran cambios significativos en el proceso de fabricación.
- Para validar nuevos equipamientos o proceso productivo.
- Cuando existan cambios significativos en las materias-primas del producto.
- Cuando ocurra un cambio significativo en el material de acondicionamiento que entra en contacto con el producto.<sup>14</sup>

## 1.7.2. CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE ESTABILIDAD

### 1. Periodo de Validez

Periodo de tiempo en el que se espera que un producto esté dentro de las especificaciones de estabilidad aprobadas, siempre que se conserve bajo las condiciones definidas en el etiquetado del acondicionamiento.<sup>17</sup>

### 2. Fecha de Caducidad

Fecha reflejada en el etiquetado del acondicionamiento que indica el momento hasta el cual se espera que el lote del producto mantenga dentro de sus especificaciones de estabilidad, siempre que se almacene dentro bajo las condiciones de conservación propuestas, después de esta fecha el producto no puede ser utilizada.<sup>17</sup>

### 3. Periodo de Recontrol

Periodo de tiempo en el que una sustancia activa cumple sus especificaciones.

Por lo tanto, se puede utilizar para fabricar, siempre que se conserve en las condiciones propuestas.<sup>17</sup> Fecha a partir de la cual, antes de usar un lote de principio activo, hay que analizarlo para asegurar que todavía es válido para su uso.<sup>17</sup>

### 4. Periodo de Caducidad Tentativo

Es el periodo de caducidad provisional otorgado con base de resultados de los estudios de estabilidad acelerada o al análisis estadístico de los datos de estabilidad a largo plazo disponible.<sup>17</sup>

### 5. Protocolo de Estabilidad

Diseño del estudio relativo a pruebas y criterios de aceptación, características de lote, manejo de las muestras, condiciones de estudio, métodos analíticos y materiales de envase.<sup>17</sup>

### 6. Sistema Contenedor Cierre

Es el conjunto de materiales de empaque que contienen y protegen al producto. Incluye tanto al envase primario como al secundario, si este último cumple la función de protección adicional al producto.<sup>17</sup>

## 7. Envase Primario

Elemento del sistema contenedor cierre que están en contacto con el producto.<sup>17</sup>

## 8. Envase Secundario

Elementos que forman parte del empaque en el cual se comercializa el producto y no están en contacto directo con el.<sup>17</sup>

## 9. Lote

Cantidad de un producto que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica es la homogeneidad.<sup>17</sup>

- *Lote de Producción:* Lote destinado para la comercialización
- *Lote Piloto:* Lote elaborado por un procedimiento representativo que simule al de producción. Si es un producto sólido corresponde al 10% del lote o 100 000 unidades, si es otro tipo de producto es dependiendo de la justificación.

## 10. Vida Útil

Es el intervalo de tiempo en el que un producto de las especificaciones establecidas, bajo las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta, en el envase de comercialización.<sup>17</sup>

### 1.7.3. FACTORES QUE INFLUYEN LA ESTABILIDAD DE PRODUCTOS

Cada componente, activo o no, puede afectar la estabilidad de un producto. Variables relacionadas a la formulación, al proceso de fabricación, al material de acondicionamiento y a las condiciones ambientales y de transporte pueden influenciar en la estabilidad del producto. Conforme el origen, las alteraciones pueden ser clasificadas como extrínsecas, cuando son determinadas por factores externos; o intrínsecas, cuando son determinadas por factores inherentes a la formulación.<sup>15, 16</sup>

#### 1. Factores Extrínsecos:

Se refieren a factores externos a los cuales el producto está expuesto, tales como:<sup>15</sup>

- a) *Tiempo:* El envejecimiento del producto puede llevar a alteraciones en las características organolépticas, físico-químicas, microbiológicas y toxicológicas.

- b) *Temperatura:* Temperaturas elevadas aceleran reacciones físico-químicas y químicas, ocasionando alteraciones en: la actividad de componentes, viscosidad, aspecto, color y olor del producto.
- c) *Luz y oxígeno:* La luz ultravioleta, conjuntamente con el oxígeno, origina la formación de radicales libres y desencadena reacciones de óxido-reducción. Los productos sensibles a la acción de la luz deben ser acondicionados en lugares protegidos, en frascos opacos u oscuros y deben ser adicionadas sustancias antioxidantes en la formulación, con el propósito de retardar el proceso oxidativo.
- d) *Humedad:* Este factor afecta principalmente las formas cosméticas sólidas como talco, jabón en barra, sombras, sales de baño, entre otras. Pueden ocurrir alteraciones en el aspecto físico del producto, volviéndolo blando, pegajoso, o modificando su peso o volumen, como también contaminación microbiológica.
- e) *Material de Acondicionamiento:* Los materiales utilizados para el acondicionamiento de los productos cosméticos, como vidrio, papel, metal y plástico pueden influenciar en la estabilidad. Deben ser efectuadas pruebas de compatibilidad entre el material de acondicionamiento y la formulación, con el propósito de determinar la mejor relación entre ellos.
- f) *Microrganismos:* Los productos cosméticos más susceptibles a la contaminación son los que presentan agua en su formulación como emulsiones, geles, suspensiones o soluciones. La utilización de sistemas conservantes adecuados y validados (prueba de desafío del sistema conservante – Challenge Test), así como el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación son necesarios para la conservación adecuada de las formulaciones.
- g) *Vibración:* Vibración durante el transporte puede afectar la estabilidad de las formulaciones, ocasionando separación de fases de emulsiones, compactación de suspensiones, alteración de la viscosidad entre otros. Un factor agravante del efecto de la vibración es la alteración de la temperatura durante el transporte del producto.

## 2. Factores Intrínsecos:

Son factores relacionados a la propia naturaleza de las formulaciones y sobre todo a la interacción de sus ingredientes entre sí y/o con el material de acondicionamiento.

Resultan en incompatibilidades de naturaleza física o química que pueden, o no, ser visualizadas por el consumidor.<sup>15</sup>

- a) *Incompatibilidad Física*: Ocurren alteraciones, en el aspecto físico de la formulación, observadas por: precipitación, separación de fases, cristalización, formación de grietas, entre otras.
- b) *Incompatibilidad Química*:
- pH: Se deben compatibilizar tres diferentes aspectos relacionados al valor del pH. Estabilidad de los ingredientes de la formulación, eficacia y seguridad del producto.
  - Reacciones de Óxido-Reducción: Ocurren procesos de oxidación o reducción llevando a alteraciones de la actividad de las sustancias activas, de las características organolépticas y físicas de las formulaciones.
  - Reacciones de Hidrólisis: Suceden en la presencia del agua, siendo más sensibles las sustancias con funciones éster y amida. Cuanto más elevado es el contenido de agua en la formulación, es más probable que se presente este tipo de reacción.
  - Interacción entre los ingredientes de la formulación: Son reacciones químicas indeseables que pueden ocurrir entre ingredientes de la formulación anulando o alterando su actividad.
  - Interacción entre ingredientes de la formulación y el material de acondicionamiento: Son alteraciones químicas que pueden acarrear modificaciones a nivel físico o químico entre los componentes del material de acondicionamiento y los ingredientes de la formulación.

#### 1.7.4. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Las características de la zona climática donde los productos serán producidos y/o comercializados, así como las condiciones de transporte a las cuales serán sometidos, deberán ser consideradas.<sup>15, 16</sup>

Para las pruebas de estabilidad, las condiciones más comunes de almacenamiento de las muestras son: temperatura (ambiente, elevada, baja), exposición a la luz y ciclos de congelamiento y descongelamiento.<sup>15</sup>

- **Temperatura ambiente**: Muestras almacenadas a temperatura ambiente monitoreada.

- **Temperaturas elevadas:** Aceleran posibles reacciones físico-químicas y químicas como la reducción de la actividad de determinados componentes, precipitan alteraciones de color, olor, separación de fases, y otros; los límites de temperatura más frecuentemente practicados, durante el desarrollo de productos, son:

Estufa:  $T = 37 \pm 2^{\circ}\text{C}$

Estufa:  $T = 40 \pm 2^{\circ}\text{C}$

Estufa:  $T = 45 \pm 2^{\circ}\text{C}$

Estufa:  $T = 50 \pm 2^{\circ}\text{C}$

En estas condiciones, la incidencia de alteraciones físico-químicas es frecuente y hasta esperada, por lo tanto los resultados obtenidos deben ser evaluados cuidadosamente.

- **Temperaturas bajas:** Aceleran posibles alteraciones físicas como turbidez, precipitación, cristalización, los límites de temperatura más utilizados, durante el desarrollo de productos, son:

Nevera:  $T = 5 \pm 2^{\circ}\text{C}$

Congelador:  $T = -5 \pm 2^{\circ}\text{C}$  o  $T = -10 \pm 2^{\circ}\text{C}$

- **Exposición a la radiación luminosa:** Puede alterar significativamente el color y el olor del producto y llevar a la degradación de ingredientes de la formulación. Para la conducción del estudio, la fuente de iluminación puede ser la luz solar captada a través de vitrinas especiales para ese fin o focos que presenten espectro de emisión semejante a la del sol, como los focos de xenón. También son utilizadas fuentes de luz ultravioleta.

- **Ciclos de congelamiento y descongelamiento:** En esta condición las muestras son almacenadas en temperaturas alternadas, en intervalos regulares de tiempo. El número de ciclos es variable.

Límites sugeridos:

- Ciclos de 24 horas a Temperatura ambiente, y 24 horas a  $-5 \pm 2^{\circ}\text{C}$ .
- Ciclos de 24 horas a  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , y 24 horas a  $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$  durante 4 semanas.
- Ciclos de 24 horas a  $45^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , y 24 horas a  $-5 \pm 2^{\circ}\text{C}$  durante 12 días (6 ciclos).
- Ciclos de 24 horas a  $50^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , y 24 horas a  $-5 \pm 2^{\circ}\text{C}$  durante 12 días (6 ciclos).

Según la Directiva Técnica de Estabilidad en Perú, las condiciones de almacenamiento son condiciones específicas a las que deben almacenarse determinados productos y que

deben consignarse en su rotulado. Se refieren normalmente a la temperatura, humedad y protección de la luz.<sup>16</sup>

Los productos deben incluir en su rotulado las condiciones de almacenamiento siguientes:<sup>16</sup>

**Tabla N° 1.3: Interpretación de las temperaturas rotuladas**

<b>Temperatura Rotulada</b>	<b>Interpretación</b>
Almacénesse de -25°C a - 15°C	Congelación
Almacénesse de 2°C a 8°C	Refrigeración
Almacénesse a temperatura no mayor de 30°C	Hasta 30°C
Almacénesse entre 15°C a - 30°C	De 15°C a 30°C
Protéjase de la humedad	No más de 60% de HR

### **1.7.5. PERIODICIDAD DE LAS EVALUACIONES**

La periodicidad de análisis puede variar conforme el histórico y la experiencia de la empresa, especificaciones del producto, características especiales de algún componente de la formulación o sistema conservante utilizado.<sup>18</sup>

Usualmente las muestras son evaluadas inicialmente en el tiempo cero y a los 7, 15, 30, 60 y 90 días.<sup>18</sup>

Algunos procedimientos extienden el estudio de estabilidad hasta 6 meses proponiendo, a partir de este periodo, análisis periódicos cada 6 meses hasta el fin del plazo de vencimiento del producto.<sup>18</sup>

Para evaluar las muestras almacenadas en diferentes condiciones se debe utilizar un estándar de referencia que, en general es una muestra mantenida en las condiciones establecidas para en estudio.<sup>18</sup> Es importante también verificar la cantidad de muestras necesarias para conducir la prueba.<sup>18</sup>

### **1.7.6. PARÁMETROS DE EVALUACIÓN EN LA ESTABILIDAD**

Los parámetros a ser evaluados en los productos sometidos a pruebas de estabilidad deben ser definidos por el formulador y dependen de las características del producto en estudio y de los componentes utilizados en la formulación.<sup>15</sup>

## 1. Evaluación Organoléptica

Las características organolépticas determinan los parámetros de aceptación del producto por el consumidor.

Proporcionan parámetros que permiten evaluar inmediatamente el estado en que se encuentra la muestra en estudio por medio de análisis comparativos, con el objetivo de verificar alteraciones como: separación de fases, precipitación y turbiedad permitiendo el reconocimiento primario del producto. Se debe utilizar una muestra de referencia, recientemente elaborada, o una muestra del producto, almacenada a temperatura adecuada, para evitar modificaciones en las propiedades organolépticas. De un modo general, se evalúan:<sup>15,18</sup>

- **Aspecto:**

Se observan visualmente las características de la muestra, verificando si ocurrieron modificaciones macroscópicas con relación al patrón establecido.

El aspecto puede ser descrito como: granulado, polvo seco, polvo húmedo, cristalino, pasta, gel fluido, viscoso, volátil, homogéneo, heterogéneo, transparente, opaco, lechoso, etc.

La muestra puede ser clasificada según los siguientes criterios:

- Normal, sin alteración;
- Levemente separado, levemente precipitado o levemente turbio;
- Separado, precipitado o turbio.

- **Color:**

Varios son los métodos utilizados para la verificación del color; los más usuales son los métodos visuales y espectrofotométrico.

- **Visual:** Se compara al color de la muestra con el del patrón establecido, en un frasco de igual especificación. Las fuentes de luz empleadas pueden ser luz blanca, natural o en cámaras especiales con diverso tipos de fuentes de luz. La muestra del producto puede ser clasificada según los siguientes criterios:
  - Normal, sin alteración.
  - Levemente modificada.
  - Modificada; intensamente modificada.
- **Espectrofotómetro:** Se somete la muestra del producto en estudio, pura o diluido, al análisis de espectros (barrido) por espectrofotometría en la región visible y se compara al espectro de referencia. Variaciones en la intensidad de la banda (efectos

hipercrónico e hipocrónico) o en la amplitud de onda relativa a la absorción máxima indican alteraciones en la intensidad del color o inclusive una modificación de la coloración.

- **Olor:**

Se compara el olor de la muestra con el del patrón establecido, directamente a través del olfato. La muestra puede ser clasificada según los siguientes criterios:

- Normal; sin alteración;
- Levemente modificada;
- Modificada;
- Intensamente modificada.

- **Sabor:**

Se compara el sabor de la muestra con el del patrón establecido, directamente a través del paladar. La muestra puede ser clasificada según los siguientes criterios:

- Normal; sin alteración;
- Levemente modificada;
- Modificada;
- Intensamente modificada.

## 2. Evaluación Físico-Química

Es importante para estudiar alteraciones en la estructura de la formulación que no son comúnmente perceptibles a simple vista. Estos análisis pueden indicar problemas de estabilidad entre los ingredientes o resultado del proceso de fabricación. Estas evaluaciones permiten al formulador detectar futuros problemas que pueden afectar la estabilidad y la calidad de su producto. Los análisis físico-químicos sugeridos son:<sup>18</sup>

- Valor de pH
- Materiales volátiles
- Contenido de agua
- Viscosidad
- Tamaño de partícula
- Centrifugación
- Densidad
- Granulometría
- Conductividad eléctrica

- Humedad
- Cloruros
- Alkali
- Contenido de activo, cuando sea el caso.

Cuando se considere necesario, hay diferentes técnicas analíticas que pueden ser utilizadas en la determinación cuantitativa de los componentes de la formulación, entre ellas:<sup>18</sup>

- Ensayos por vía húmeda (metodologías diversas)
- Espectrofotometría de Ultravioleta-Visible (UV-Vis) e Infrarrojo (IV)
- Cromatografía (capa delgada, gaseosa y líquida de alta eficiencia)
- Electroforesis capilar, entre otras.

### **3. Evaluación Cromatográfica**

Los métodos cromatográficos son utilizados para la identificación y cuantificación de ingredientes. La evaluación de un componente de una formulación, en varios intervalos de tiempo, revela su perfil de estabilidad en las condiciones especificadas. Pueden ser mencionados los siguientes métodos: Cromatografía en Capa Delgada (CCD), Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (CLAE) y Cromatografía de Gases (CG).<sup>15, 16</sup> Las pruebas citadas son sugerencias, correspondiendo al formulador evaluar su adecuación al producto tomando en consideración las necesidades y características particulares de cada empresa. Otras pruebas no relacionadas podrán ser empleadas de acuerdo con las condiciones específicas o interés del formulador.<sup>15</sup>

### **4. Evaluación Microbiológica**

Los productos cosméticos deben ser producidos, almacenados, transportados y distribuidos de forma segura. La presencia de agua y componentes orgánicos en la formulación favorece el crecimiento de microorganismos. En algunos casos, estos afectan la estructura de los agentes conservantes influenciando en la estabilidad del producto justificando la evaluación microbiológica del producto.<sup>15</sup>

Con el desarrollo de las Buenas Prácticas de Fabricación, se entiende que la calidad microbiológica de un cosmético no debe depender exclusivamente de su sistema

conservante. Sin embargo, como no se puede prescindir de su uso, la elección de los conservantes debe ser adecuada para que sean efectivos.<sup>15</sup>

## **1.8. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD**

Los estudios de la estabilidad son ensayos que proporcionan información que indican el grado de estabilidad relativa de un producto en las variadas condiciones a las que pueda estar sujeto desde su fabricación hasta su expiración.<sup>16</sup>

Los estudios de estabilidad fueron desarrollados pensando en la comercialización y, por tanto es responsabilidad de todo fabricante, como parte del desarrollo de un producto, diseñar y realizar los estudios de estabilidad correspondientes que permitan obtener una información segura y que demuestren como varía su calidad con una formulación y un envase determinado durante el tiempo y bajo la influencia de las condiciones de almacenamiento a que está siendo sometido, permitiendo proponer el período de validez durante el cual pueda utilizar de forma segura y confiable.<sup>15, 16</sup>

El control sobre el producto final es insuficiente para garantizar la calidad del producto.<sup>15</sup>

### **1.8.1. TIPOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD**

#### **A. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE EXTREMOS O DE CORCHETES**

Diseño estadístico reducido de un programa de estabilidad en el cual solo las muestras de los extremos de ciertos factores del diseño (por ejemplo: concentración y tamaño de empaque), son analizadas en todos los tiempos como en un diseño completo.

El diseño asume que la estabilidad de cualquiera de los niveles intermedios está representada por los resultados de los extremos analizados.

Es decir, cuando un producto tiene la misma fórmula cualitativa, en el mismo material de envase, en presentaciones con diferentes concentraciones, se puede presentar los resultados del estudio de estabilidad de las presentaciones con la menor y mayor concentración. Este plan se aplica solamente bajo determinadas condiciones.<sup>15,16</sup>

## B. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD POR MATRICES

Es una técnica estadística reducida que se emplea para llevar a cabo estudios de estabilidad en los que cada tiempo de toma de muestras, solamente se analiza una fracción del total de muestras sometidas a las condiciones definidas para el estudio, de manera tal que en el siguiente tiempo de análisis se selecciona otro grupo de muestras diferentes y así sucesivamente hasta el final del estudio.<sup>15,16</sup>

El diseño asume que la estabilidad de las muestras ensayadas es representativa de la estabilidad de todas de las muestras.<sup>15</sup>

- ***ENVASE INMEDIATO O PRIMARIO***

Envase que está en contacto directo con el envase inmediato

- ***ENVASE MEDIATO O SECUNDARIO***

Envase definitivo dentro del cual se coloca el envase inmediato

- ***ESPECIFICACIONES DE ESTABILIDAD***

Criterios de aceptación físicos, químicos, microbiológicos y biológicos cuando corresponda, que en producto debe cumplir a lo largo de su vida útil, que garanticen su calidad, seguridad y eficacia

- ***ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO PARA LA LIBERACION DE LOTE***

Criterios de aceptación físicos, químicos, microbiológicos, y biológicos cuando corresponda, que determinan si un producto es adecuado para ser liberado.

## C. ESTABILIDAD PRELIMINAR

Esta prueba también es conocida como Prueba de Selección, Estabilidad del Formulador, Estabilidad Acelerada o de Corto Plazo, tiene como objetivo auxiliar y orientar en la elección de las formulaciones.<sup>16</sup>

El estudio de estabilidad preliminar consiste en la realización de la prueba en la fase inicial del desarrollo del producto, utilizándose diferentes formulaciones de laboratorio y con duración reducida.<sup>16</sup>

Emplea condiciones extremas de temperatura con el objetivo de acelerar posibles reacciones entre sus componentes y el surgimiento de señales que deben ser observadas y analizadas conforme las características específicas de cada tipo de producto.<sup>16</sup>

Debido a las condiciones en que es conducido, este estudio no tiene la finalidad de estimar la vida útil del producto, sino de auxiliar en la selección de las formulaciones.<sup>16</sup>

#### **D. ESTABILIDAD ACELERADA**

También conocida como Estabilidad Normal o Exploratoria, tiene como objetivo proporcionar datos para prever la estabilidad del producto, tiempo de vida útil y compatibilidad de la formulación con el material de acondicionamiento.<sup>16</sup>

Esta prueba es empleada también en la fase de desarrollo del producto utilizándose lotes producidos en escala industrial y piloto, pudiéndose extender a las primeras producciones. Emplea generalmente condiciones menos extremas que la prueba anterior y sirve como ayuda para la determinación de la estabilidad de la formulación.<sup>16</sup>

Es un estudio predictivo que puede ser empleado para estimar el plazo de validez del producto.<sup>16</sup>

Además, puede ser realizado cuando existan cambios significativos:

- En ingredientes del producto y/o proceso de fabricación.
- En material de acondicionamiento que entra en contacto con el producto.
- Cuando ocurra cambios significativos en el proceso de fabricación o para validar nuevos equipamientos o fabricación por terceros.

Generalmente, tiene una duración de noventa días y las formulaciones en prueba son sometidas a condiciones menos extremas que en la prueba de Estabilidad Preliminar. En algunos casos, la duración de esta prueba puede ser extendida por seis meses o hasta un año, dependiendo del tipo de producto.<sup>18</sup>

- Los valores generalmente adoptados para temperaturas elevadas pueden ser:

Estufa:  $T = 37 \pm 2^{\circ}\text{C}$

Estufa:  $T = 40 \pm 2^{\circ}\text{C}$

Estufa:  $T = 45 \pm 2^{\circ}\text{C}$

Estufa:  $T = 50 \pm 2^{\circ}\text{C}$

- Los valores generalmente adoptados para bajas temperaturas pueden ser:

Nevera:  $T = 5 \pm 2^{\circ}\text{C}$

Congelador:  $T = -5 \pm 2^{\circ}\text{C}$  o  $T = -10 \pm 2^{\circ}\text{C}$

Las muestras también deben ser sometidas a la Prueba de Estabilidad Acelerada en su material de acondicionamiento.<sup>18</sup>

Los productos deben ser almacenados en más de una condición de temperatura, para que se pueda evaluar su comportamiento en los diversos ambientes a los que pueda ser sometido.<sup>17</sup>

La periodicidad de la evaluación de las muestras puede variar conforme a la experiencia técnica, especificaciones del producto, características especiales de algún componente de la formulación o sistema conservante utilizado, sin embargo, lo más usual en este estudio acelerado es que sean evaluadas inicialmente en tiempo cero, 24 horas y a los 7, 15, 30, 60 y 90 días. Si el estudio se prolonga por más tiempo, se recomiendan evaluaciones mensuales hasta su término.<sup>18</sup>

Los parámetros a ser evaluados deben ser definidos por el formulador, dependen de las características de la formulación en estudio y de los componentes utilizados en esta formulación. De manera general, se evalúan:<sup>18</sup>

- Características Organolépticas: aspecto, color, olor y sabor; cuando sea aplicable.
- Características Físico-Químicas: valor de pH, viscosidad, densidad entre otros.
- Características Microbiológicas: estudio del sistema conservante del producto por medio de la prueba de desafío efectuada antes y/o después del período de estudio acelerado.

Se debe tomar una muestra de referencia, también denominada patrón, que en general puede ser mantenida en nevera o a temperatura ambiente, al abrigo de la luz.<sup>15, 16</sup> En carácter complementario, pueden ser también utilizadas muestras de mercado, cuya aceptabilidad sea conocida, u otros productos semejantes, considerados satisfactorios en lo referente a los parámetros evaluados.<sup>16, 18</sup>

El producto puede ser sometido a este tipo de prueba también en su embalaje original.<sup>18</sup>

Lo más usual en este estudio acelerado es que las muestras sean evaluadas en los tiempos “cero” y a los 7, 15, 30, 60 y 90 días.<sup>18</sup>

## **E. ESTABILIDAD A LARGO PLAZO O ANAQUEL**

También conocida como Estabilidad de Larga Duración o ShelfLife, tiene como objetivo validar los límites de estabilidad del producto y comprobar el plazo de validez estimado en la prueba de estabilidad acelerada.<sup>15</sup>

Es un estudio realizado en el período de tiempo equivalente al plazo de validez estimado durante los estudios de estabilidad relacionados anteriormente. Es utilizado para evaluar el comportamiento del producto en condiciones normales de almacenamiento siendo complementar al estudio de estabilidad acelerada.<sup>15, 16</sup>

La frecuencia de los análisis debe ser determinada conforme el producto, el número de lotes producidos y el plazo de validez estimado. Se recomiendan evaluaciones periódicas hasta el término del plazo de validez y, si la intención es ampliarlo, se puede continuar el acompañamiento del producto.<sup>15</sup>

En el estudio de Estabilidad de Anaquel, muestras representativas del producto son almacenadas a temperatura ambiente. El número de muestras debe permitir la realización de todas las pruebas que serán ejecutados durante el estudio. Estas muestras son analizadas periódicamente hasta que expire el plazo de validez. Deben ser realizados los mismos ensayos sugeridos en los procedimientos citados anteriormente, y otros definidos por el formulador de acuerdo con las características de la formulación.<sup>15</sup>

### **1.8.2. ESTUDIO FORMAL DE LA ESTABILIDAD**

Combinación de estudios de estabilidad a largo plazo y acelerados, realizados en tres lotes del producto envasado en los diferentes tipos de material de envase que van a circular en el mercado, siguiendo los lineamientos de un Protocolo de Estabilidad destinado a determinar o confirmar el periodo de vida útil de un producto.<sup>16</sup>

#### **1. Zonas climáticas**

Zonas características por la distribución de los elementos climáticos conforme a la latitud. Se reconocen cuatro zonas en el mundo distinguidas por sus características climáticas anuales prevalecientes, basadas en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud OMS.<sup>17</sup>

- **Zona Climática IV**

Es la zona climática dentro de la cual se encuentran los países con clima tropical.

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS: Reporte 40-2006) se define dos zonas climáticas:<sup>17</sup>

**IV: Zona IV-A** → temperatura de 30°C +/- 2°C Humedad Relativa de 65 +/- 5%

**Zona IV-B** → temperatura de 30°C +/- 2°C Humedad Relativa de 75 +/- 5%

#### **2. Prueba de compatibilidad entre formulación y material de acondicionamiento**

La estabilidad del producto y su compatibilidad con el material de acondicionamiento son conceptos distintos, separados y complementarios, que deben ser aplicados al producto antes de ser comercializado.<sup>16</sup>

En esta prueba, son evaluadas diversas alternativas de materiales de acondicionamiento para determinar la más adecuada para el producto.<sup>16</sup>

Las condiciones ambientales y la periodicidad de los análisis pueden ser las mismas mencionadas en los Estudios de Estabilidad para la formulación y en esta fase, son verificadas las posibles interacciones entre el producto y el material de acondicionamiento con el cual tiene contacto directo. Pueden ser observados fenómenos de: absorción, migración, corrosión; entre otros que comprometan su integridad.<sup>18</sup>

Considerando que este tipo de prueba es generalmente destructiva, es necesario definir con seguridad el número de muestras a ser sometidas a dicha prueba.<sup>18</sup>

### **3. Prueba de Transporte y Distribución**

Los estudios de estabilidad tienen la finalidad de predecir el comportamiento del producto en todo el sistema logístico, incluyendo manejo y transporte.<sup>16</sup>

Las condiciones a las que los productos son sometidos durante el transporte pueden afectar la estabilidad de las formulaciones, ocurriendo en algunos casos separación de fases (emulsiones), disminución de viscosidad de geles o compactación de suspensiones, entre otras. Un factor agravante de este efecto es la temperatura elevada durante el transporte del producto.<sup>18</sup>

En conjunto formado por producto y embalaje es el primer aspecto percibido por el consumidor. El embalaje agrega al producto proporcionando protección y comunicación, además de mantener las características del mismo. El mantener las características del producto en su embalaje es un aspecto valioso, una vez que cualquier problema en ese sentido puede comprometer todo el valor agregado.<sup>18</sup>

### **4. Consideraciones sobre Seguridad y Eficacia del Producto y su Estabilidad**

La realización de los Estudios de Estabilidad sirve como instrumento predictivo de posibles desvíos en la eficacia y seguridad definidas para el producto, durante su desarrollo. Para monitorear el mantenimiento de estas características es importante considerar los siguientes aspectos:<sup>18</sup>

- Características y propiedades de los ingredientes
- Mecanismo de degradación de los ingredientes
- Posibles incompatibilidades
- Riesgos implicados en cada etapa del proceso de fabricación
- Conocimiento de los factores realmente críticos para cada formulación.

Se recomienda que los estudios de seguridad y eficacia sean precedidos por estudios de estabilidad.<sup>16</sup>

El acompañamiento del producto en el mercado puede confirmar las informaciones obtenidas inicialmente o identificar nuevas situaciones que deberán ser investigadas.<sup>16</sup>

## 5. Cambios Significativos que Invalidan los Estudios de Estabilidad

Los cambios significativos que invalidan los estudios de estabilidad acelerados son los siguientes:<sup>18</sup>

- Pérdida de más del 5% de concentración de principio activo. Otros valores pueden aplicarse a ciertos productos si se justifica por la naturaleza de los principios activos.
- Aumento de concentración de los productos de degradación o sustancias relacionadas más allá de los límites establecidos.
- Alteraciones importantes de la apariencia del producto.
- Sobrepasar los límites establecidos para los ensayos microbiológicos, y biológicos cuando corresponda.

### 5.1. Causas de Inestabilidad

- Incompatibilidad
- Desarrollo Microbiano
- Agua –Humedad
- Temperatura
- Gases atmosféricos
- Luz y otras radiaciones

## 6. Análisis Estadístico

El análisis estadístico puede ser una de las herramientas utilizadas en la interpretación de los datos obtenidos durante los estudios de estabilidad, para los diversos aspectos evaluados, en sus diferentes etapas de realización. Es necesario delinear adecuadamente la prueba, definiendo las variables que serán controladas y que influyen en los resultados, como el tiempo y temperaturas. Además de los factores relacionados al estudio existen otras variables no controladas que pueden interferir en el resultado. Es importante considerar estas variables, evitando que sus influencias afecten las informaciones obtenidas sobre los factores de interés. Los datos obtenidos en un estudio

de estabilidad podrán ser cualitativos o cuantitativos, debiendo considerarse las informaciones previas e históricas de otros productos que pueden auxiliar en la interpretación. Las varias herramientas estadísticas disponibles deben ser criteriosamente escogidas en el análisis y en la interpretación de los datos, conforme la etapa del estudio (selección de las formulaciones, estabilidad acelerada, normal, de anaquel y validación de proceso). Como ejemplos, tenemos:<sup>19, 20</sup>

- Evaluación del nivel de significación de la diferencia entre dos series de datos: prueba de hipótesis Prueba t.
- Determinación de la capacidad de un resultado muestral y estimativa del valor real: estimativa por intervalo de confianza.
- Determinación de los límites de tolerancia de características específicas: límites de tolerancia.
- Incorporación de informaciones previas en la previsión de eventos futuros: teorema de Bayes.
- Evaluación de las relaciones entre dos o más variables a través de una ecuación para estimar un resultado: Regresión Lineal.

Es importante también considerar que, aunque existan innumerables herramientas estadísticas y software que facilitan el análisis de los resultados, la experiencia y el conocimiento del analista son fundamentales en la interpretación correcta de los datos. Muchas veces, resultados estadísticamente significativos pueden no ser analíticamente importantes. Por otro lado, existe también la situación inversa, donde resultados estadísticamente no significativos, pueden ser muy importantes del punto de vista analítico, debiendo ser considerados.<sup>20</sup>

## **7. Criterios para la Aprobación de Productos en Estabilidad**

La interpretación de los datos obtenidos durante el estudio de la Estabilidad depende de criterios establecidos, según la experiencia del formulador. Las muestras son evaluadas en comparación a la muestra-patrón y productos considerados “referencia”, sometidos a las mismas condiciones de la prueba.<sup>20</sup>

Generalmente se definen límites de aceptación para los parámetros evaluados, y la muestra-patrón deberá permanecer inalterada durante toda la vida útil del producto.

La correspondencia entre los datos y su interpretación debe ser relativa por considerar que, en la práctica, los objetivos y las características de cada producto o categoría son muy distintos.<sup>20</sup>

### **1.8.3. PLAZO DE VALIDEZ DE PRODUCTOS COSMÉTICOS**

El plazo de validez es el período de vida útil durante el cual el producto mantiene sus características originales.<sup>14</sup> Antes de ser un requisito real es un requisito técnico de calidad, pues un producto inestable desde el punto de vista físico-químico, microbiológico o toxicológico, además de la pérdida de eficacia, podrá también causar algún daño y comprometer la confiabilidad del consumidor.<sup>14</sup>

Debido a la naturaleza particular de las formulaciones de los productos cosméticos, se acepta como regla general, la imposibilidad de elegir un ingrediente aislado del resto de la formulación. Así, se hace difícil la aplicación de la relación entre constante cinética, temperatura y una correlación directa de estas variables con el plazo de validez estimado que puede ser por medio de los estudios de estabilidad preliminar y acelerada, los cuales permiten prever la vida útil de un producto.<sup>15, 16</sup> Su confirmación debe ser realizada por medio del estudio de la estabilidad de estante, que permite monitorear el producto en condiciones de mercado.<sup>16</sup>

### **1.8.4. MATERIALES Y EQUIPOS INVOLUCRADOS EN UN PROGRAMA DE ESTABILIDAD**

#### **1. Envejecimiento de la Muestra**

- Cámaras climáticas: Calificados, registro continuo y limpieza.
  - Temperatura: +/- 2°C
  - Humedad Relativa: +/- 5%
- Cámaras de irradiación

#### **2. Evaluación de Propiedades**

- Equipos de Farmacotecnia
- Equipos de análisis químicos

Recogidos en códigos Oficiales Validados (Farmacopea Europea, Farmacopea Japonesa, USP, etc.)

### 3. Evaluación de Resultados

- Equipos informáticos
- Paquetes estadísticos

#### 1.8.5. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Al realizar un estudio de estabilidad, podemos asegurar:

- Productos de calidad
- Imagen de la empresa
- Satisfacción del consumidor

#### 1.8.6. PANORAMA REGULATORIO

Existen organismos que se encargan de regular los Estudios de Estabilidad, entre los más importantes tenemos:

##### A. FDA: FOOD AND DRUG ADMINISTRATION:

Agencia de Alimentos y Medicamentos o Agencia de Drogas y Alimentos y es dentro de ella que encontramos al CDER - Centro de Investigación y Evaluación de Medicamentos – que es una guía para someter documentación de estudios de estabilidad para medicamentos y productos biológicos de uso humano. Además brinda recomendaciones para el diseño de estudios de estabilidad para establecer adecuadamente la fecha de caducidad y las condiciones de almacenamiento.<sup>21</sup>

Con alcance para: fármacos y biológicos en investigación, registro de nuevos productos y solicitud de comercialización de productos biológicos.<sup>21</sup>

Considera que en el diseño de los estudios de estabilidad se debe considerar:

- Sistema contenedor – cierre – posibles interacciones con el producto.
- Cambios extremos de temperatura – almacenamiento y distribución.
- Temperatura de almacenamiento.
- Calidad microbiológica – evaluación de preservativos antimicrobianos.
- Productos de degradación.

Considera la asignación de fecha de caducidad partir de al menos 3 lotes diferentes al producto terminado con el fin de asegurar un análisis estadístico confiable.

Establece que el fabricante es responsable de confirmar los períodos de estabilidad tentativos con estudios de estabilidad a largo plazo.<sup>22</sup> La confirmación de las caducidades de los productos debe estar considerado por el fabricante en su programa de estabilidad. Está armonizada con la ICH.<sup>22</sup>

Se ofrece un panorama de diferentes tipos de estudios de estabilidad de apoyo a las fases de todo desarrollo. Se establece un programa de pruebas escritas diseñadas para evaluar las características de estabilidad.<sup>21, 22</sup> Un número suficiente de lotes de cada producto deberán ser analizados para determinar una fecha de caducidad adecuada y deben mantenerse registros de estos datos. Estudios acelerados, combinados con información básica sobre estabilidad de los componentes, productos farmacéuticos, y el sistema de contenedores al cierre, puede ser utilizado para apoyar la fecha de caducidad tentativa cuando los estudios a largo plazo aun no están disponibles y se están realizando.<sup>21</sup> Donde los datos de estudios acelerados son usados para proyectar una fecha de vencimiento provisional, deben continuar los estudios, hasta que la fecha de vencimiento provisional sea verificada o la fecha de vencimiento apropiada decidida.<sup>21</sup>

## **B. REGLAMENTO CENTROAMERICANO**

Es el reglamento Técnico Centroamericano (RTCA 11.01.04.05), para productos farmacéuticos, estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano; conformado por los países: El Salvador, Guatemala, Nicaragua, Costa Rica y Honduras.

Establece directrices para los estudios de estabilidad de los medicamentos, exigidos como requisitos en el proceso de:<sup>21</sup>

- Registro Sanitario
- Primera renovación
- Cambios posteriores al registro para el establecimiento de:
  - Período de validez
  - Fecha de vencimiento de cada lote
  - Condiciones de almacenamiento de cada producto

### **C. ICH: CONFERENCIA INTERNACIONAL SOBRE ARMONIZACIÓN DE REQUISITOS TÉCNICOS PARA EL REGISTRO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS PARA USO HUMANO**

Es única para reunir a las autoridades reguladoras y la industria farmacéutica de Europa, Japón y los EE.UU. para discutir aspectos científicos y técnicos de registro de medicamentos.

Desde su creación en 1990, ICH se ha desarrollado, a través de su Grupo de Cooperación Mundial de la ICH, para responder a la cara cada vez más global del desarrollo de fármacos, de modo que los beneficios de la armonización internacional para mejorar la salud mundial se puede realizar en todo el mundo.<sup>22, 23</sup>

La misión de la ICH es lograr una mayor armonización de los medicamentos y poder sostener la seguridad y efectividad de alta calidad para su desarrollo y sea registrado de manera más eficiente.<sup>22</sup>

#### **a) Objetivos de la ICH**

- Discutir aspectos técnicos y científicos del registro de productos
- Hacer recomendaciones para lograr la armonización en la interpretación y aplicación de guías técnicas y requerimientos para el registro de productos.
- Reducir o eliminar la necesidad de duplicar las pruebas llevadas a cabo durante la investigación y desarrollo de los nuevos medicamentos.
- Dar un uso más económico del ser humano, recursos animales y materiales.
- Proteger la salud pública.

#### **b) ICH, Estabilidad**

- Q1A: Stability testing of New Drugs and Products (Second Revision)
- Q1B: Photostability Testing
- Q1C: Stability Testing for New Dosage Forms
- Q1D: Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products
- Q1E: Evaluation of Stability Data
- Q1F: Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV.

**c) Alcances de las Guías de ICH****Q1A(R2) – ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE SUSTANCIAS Y PRODUCTOS FARMACEÚTICOS NUEVOS**

- Define la información relativa a estabilidad que debe contener el expediente para registro de producto en las tres regiones: Unión Europea, Japón y Estados Unidos de Norteamérica.<sup>25</sup>
- Ofrece flexibilidad suficiente para cubrir situaciones prácticas que surgen de consideraciones científicas específicas y diversidad de los productos estudiados.
- Se relaciona con las zonas I y II, pero la información generada en estas regiones se acepta en las regiones III y IV siempre y cuando la información sea consistente con la guía y las recomendaciones ofrecidas en la etiqueta con lo que regula la autoridad nacional.<sup>25</sup>
- Para el registro sanitario de nuevas entidades moleculares y los productos farmacéuticos asociados a ellas.<sup>25</sup>
- No contiene los detalles específicos de una forma farmacéutica y envase específico.<sup>25</sup>
- No contempla los requerimientos específicos de los productos biológicos y biotecnológicos.<sup>25</sup>

**Q1B – PRUEBAS DE FOTOESTABILIDAD A NUEVOS PRODUCTOS Y FÁRMACOS**

- Establece que como parte integral de las pruebas de estrés para nuevos fármacos y productos, la prueba frente a la luz debe estar incluida.<sup>26</sup>
- Recomienda que se haga: al fármaco, al producto expuesto y de ser necesario en su empaque primario y secundario.<sup>26</sup>
- Aplica a PA y productos terminados.<sup>26</sup>
- Describe la manera de preparar las muestras, analizadas e interpretar los resultados obtenidos.<sup>26</sup>
- El propósito principal es establecer con data científica que las características del nuevo fármaco o el producto no se afecta significativamente o tiene cambios que provocan que los fármacos o el producto se salga de especificaciones con la exposición a la luz.<sup>26</sup>

- Si hay cambios en el empaque o en la formulación, es necesario repetir la prueba.<sup>26</sup>
- Fotoestabilidad es la estabilidad de un fármaco o producto expuesto a la luz.<sup>26</sup>
- Se debe evaluar: las fuentes de luz, la exposición, y las medidas para determinar la exposición.<sup>26</sup>

#### **Q1C – ESTUDIOS DE ESTABILIDAD PARA NUEVAS FORMAS FARMACEÚTICAS**

- Establece la información relativa a estabilidad para nuevas formas farmacéuticas para el dueño del registro original de un nuevo PA o producto.<sup>27</sup>
- Nueva forma farmacéutica, se considera el producto cuyo tipo (vía de administración, tipo de liberación, forma farmacéutica) es diferente pero contienen el mismo PA del producto previamente registrado.<sup>27</sup>

#### **Q1D – DISEÑO MATRICIAL Y DE CORCHETES PARA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE NUEVAS SUSTANCIAS Y PRODUCTOS**

- Establece recomendaciones para solicitar la aplicación de un diseño de Bracketing o Matrixing.<sup>28</sup>
- Define en qué casos es posible aplicar estos diseños.<sup>28</sup>
- Incluye puntos a considerar para justificar la aplicación de estos diseños.<sup>28</sup>
- Describe ejemplos de estos diseños.<sup>28</sup>

#### **Q1E**

- Establece bajo qué condiciones es posible considerar una extrapolación de los resultados.<sup>29</sup>
- Aplica a la interpretación de resultados utilizando un diseño de Bracketing o Matrixing.<sup>29</sup>
- Da recomendaciones para establecer periodos de reanálisis y vida útil de productos conservados a temperatura ambiente o por debajo de esta.<sup>29</sup>

#### **D. DIRECTIVA SANITARIA N° 031-MINSA/DIGEMID V.01**

Tiene como finalidad garantizar que los medicamentos que circulan en el mercado reúnan las condiciones de calidad, seguridad y eficacia durante su período de vida útil, bajo las condiciones de almacenamiento establecidas.<sup>17</sup>

### 1. Objetivo

El objetivo de la presente directiva es establecer los lineamientos a considerar en los estudios de estabilidad de medicamentos.<sup>17</sup>

### 2. Ámbito de aplicación

Esta directiva es de cumplimiento obligatorio por los laboratorios farmacéuticos y droguerías en todo el país.<sup>17</sup>

### 3. Base Legal

- Ley N° 29316 que sustituye al Artículo 50° de la ley N° 26842, Ley General de Salud.
- Decreto Supremo N° 001-2009-SA. Que aprueba el Reglamento del artículo 50° de la ley N° 26842, Ley General de Salud.
- Decreto Supremo N° 010-97-SA, Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmaceuticos y Afines.
- Resolución Ministerial 055-99.SA/DM que aprueba el Manual de Buenas Practicas de Manufactura de Productos Farmaceuticos.
- Resolución Ministerial 085-99-SA/DM que aprueba el Manual de Buenas Practicas de Almacenamiento de Productos Farmaceuticos y Afines.

### E. LEGISLACION BRASILEÑA

La Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa) fue creada por la Ley N° 9.782, del 26 de enero de 1999. Es una agencia reguladora caracterizada por la independencia administrativa, estabilidad de sus dirigentes durante el período de mandato y autonomía financiera. En la estructura de la Administración Pública Federal, la Agencia está vinculada al Ministerio de la Salud.

La finalidad institucional de la Agencia es promover la protección de la salud de la población por intermedio del control sanitario de la producción y de la comercialización de productos y servicios sometidos a la vigilancia sanitaria, incluso de los ambientes, de los procesos, de los insumos y de las tecnologías relacionados con ellos.<sup>18</sup>

Es de responsabilidad de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria – ANVISA/MS, reglamentar, fiscalizar, controlar la producción y autorizar la comercialización de cosméticos, artículos de higiene personal y perfumes. Estableciendo normas para los

fabricantes, comprobando el proceso de producción, las técnicas y los métodos empleados; para propiciar productos seguros y con calidad en el mercado; mediante el otorgamiento de registro o notificación, contribuyendo de esta manera a la protección de la de la salud de la población.<sup>18</sup>

Las exigencias regulatorias sobre estabilidad de productos cosméticos están fundamentada en las siguientes normativas:<sup>18</sup>

- Resolución 79/2000 – Normas y Procedimientos para el Registro de Productos de Higiene Personal, Cosméticos y Perfumes, y Listas de Colorantes Permitidos y de Sustancias de uso restringido.
- Resolución 335/1999, del 22 de julio de 1999 – Normas y Procedimientos para la Notificación de Productos Grado de Riesgo 1 – Artículo 2º “El fabricante o importador debe poseer datos comprobatorios que aprueban la calidad, seguridad y eficacia de sus productos”. Establece el Sistema de Notificación de Productos de Higiene, Cosméticos y Perfumes.
- Resolución 348/1997 – Manual de Buenas Practicas de Fabricación y Guía de Inspección. – Punto 12.15: “estudio de estabilidad de los productos con registros de condiciones de las pruebas, resultados, métodos analíticos usados”.
- Resolución 481/1999 – Parámetros para el Control Microbiológico de Productos Cosméticos.
- Resolución RDC 161/2001 – Listas de Filtros Ultravioleta Permitidos.
- Resolución RDC 162/2001 – Lista de Conservantes Permitidos.
- Pareceres Técnicos de la Cámara Técnica de Cosméticos – Recomendaciones Técnicas con requisitos específicos para determinados tipos de productos o sustancias.

## CAPÍTULO II

### MATERIALES Y MÉTODOS

#### 2.1. CAMPO DE INVESTIGACIÓN

##### 2.1.1. UNIDADES DE ESTUDIO

Para realizar el presente trabajo de investigación se utilizaron muestras de flores y semillas de Ruda las cuales fueron adquiridas en distrito de Characato de la ciudad de Arequipa-Perú.

##### 2.1.2. ÁMBITO GEOGRÁFICO Y TEMPORALIDAD

La presente investigación fue desarrollada en los Laboratorios de Investigación Docente ubicado en el pabellón H-202 donde se realizaron los análisis de las técnicas cromatográficas y Laboratorio de Análisis de Medicamentos H-203 de las instalaciones de la Universidad Católica de Santa María - Arequipa, durante el período de Junio del 2011 a Marzo del 2012.

La elaboración de las muestras y sus respectivos análisis Organolépticos y Físico - Químicos fueron realizados en las instalaciones de los laboratorios de Investigación y Desarrollo y Control de Calidad de Consorcio Industrial de Arequipa S.A.

#### 2.2. MATERIALES

##### 2.2.1. MATERIALES DE LABORATORIO

- Percoladores caseros
- Cuba cromatográfica
- Capilares

- Placas de silicagel
- Embudo de vidrio de 250 mL
- Fiolas de 10, 25, 50 y 500 mL
- Embudo NORMAX PORTUGAL 100mm boro 3.3
- Buretas de 25 mL
- Balón 250 mL
- Matraz Erlenmeyer de 500 y 1000mL
- Probeta de 50 mL
- Micropipetas
- Vasos de 50, 250 y 1000 L
- Pipetas volumetricas de 1.0, 2.0, 5.0 y 10.0 mL
- Baguetas
- Papel Filtro
- Jeringas descartables de 1 mL
- Membrana Anodisc 470.2um 47 mm 50 Circles. Whatman® Schleider & Schell
- Inorganic Membrane Filter Anotop 10 0.2um 10 mm 50 units Whatman®
- Jeringas Hamilton 100 uL (0.10m)
- Eppendorfs 1mL
- Soportes
- Pinzas

### 2.2.2. Equipos

- Balanza
  - Marca: OHAUS
  - Modelo: Pioner TM
- HPLC
  - Marca: LaChron
  - Modelo: L-7400 Series
  - Columna: Merck Chromolith® Performance RP-18 100mm x 4.6 mm
  - Integrador: Merck Hitachi
  - Software: Ezchrom Elite
- Sonicador:
  - Marca: Branson

- Modelo: 2510
- Bomba de Vacío
- Purificador de Agua
  - Marca: Barnstead
  - Modelo: EasyPure II
- EvaporadorRotativo
  - Marca: Buechi
  - Modelo: R11
- CámaraClimática
  - Marca: Binder
  - Modelo: Serie-KBF
- Balanza:
  - Marca: OHAUS TRAVELER
  - Modelo: TA302
- Balanza:
  - Marca: EXCELL
  - Modelo: BH
- Balanza:
  - Marca: OHAUS
  - Modelo: dial-0-Gram
- Balanza:
  - Marca: SARTORIUS
  - Modelo: MA35M
- AgitadorMagnético:
  - Marca: BARNSTEND
  - Modelo: SP131320-33
- Minilab:
  - Marca: MAZZONI
- Troquelador Manual:
  - Marca: MAZZONI

### 2.2.3. Reactivos

- Agua destilada

- Agua ultrapura 18.2 mΩ
- Acetato de Etilo(MERCK)
- Ácido Acético(MERCK)
- Ácido Fórmico (MERCK)
- Metanol (MERCK)
- AcetonitriloGrado HPLC (MERCK)
- MetanolGrado HPLC (MERCK)
- Fosfato Monobásico Potásico (MERCK)
- Alcohol Etílico(MERCK)
- Fenoltaleína(MERCK)
- ÁcidoClorhídrico(MERCK)
- Nitrato de Magnesio(MERCK)
- ÁcidoNítrico(MERCK)
- Cromato de Potasio(MERCK)
- Nitrato de Plata (MERCK)
- Estándar de referencia  
Estándar de Rutina  
Marca: Sigma Aldrich  
Pureza: 98%

## 2.3. MÉTODOS

### 2.3.1. OBTENCIÓN DE LOS EXTRACTOS DE *Ruta graveolens* “RUDA”

a. **Método:** Percolación

b. **Procedimiento:**

- Recolectar muestra fresca.
- Seleccionar el material fresco y dejar secar a temperatura ambiente bajo sol.
- Pulverizar el material separado, A: flores y semillas B: hojas
- Pesar 200g de material seco y pulverizado.
- Humedecer la muestra con metanol.
- Colocar el material húmedo en botellas dispuestas para su posterior percolación.
- Agregar metanol c.s.p. cubrir toda la superficie.
- Dejar reposar por 24 horas.

- Obtener el extracto abriendo las llaves de la parte inferior de las botellas, según un goteo de 60 gotas por minuto, hasta obtener un volumen de 1000mL.



Fig. 2.1.: Equipo de Percolación

- Obtenido el litro de percolado como se muestra en la Figura 2.1 se lleva al rotavapor para eliminar el solvente.
- Se obtiene un líquido verdoso, de olor característico, consistente.
- Se guarda en frascos ámbar, para proteger el extracto de la luz.

### 2.3.2. IDENTIFICACIÓN DEL EXTRACTO DE *Ruta graveolens* “RUDA” Y ELECCIÓN DEL EXTRACTO A UTILIZAR

**a. Método:** Cromatografía en Capa Fina (TLC)

**b. Procedimiento:**

- En una placa de sílica gel de 10 cm de largo por 3.5 cm de ancho se traza el margen inferior a 1 cm del borde de la placa de sílica gel.
- Sembrar 1 mL del extracto A (flores y semillas), extracto B (hojas) y del estándar de rutina al 98% de pureza.

*Solvente:* metanol

- Dejar secar completamente.
- Preparar *la fase móvil:* Acetato de etilo, Ac. Acético, Ac. Fórmico, Agua Destilada (100:11:11:26)
- Cerrar la cuba cromatográfica y dejar que la fase móvil concentre.

- Colocar la placa dentro de la cuba cromatográfica, tapan herméticamente y esperar a que la fase móvil ascienda hasta aproximadamente 1 cm del margen superior de la placa de sílica gel.
- Trazar con un lápiz una línea indicando hasta donde llega el eluyente.
- Dejar secar y observar en el UV-visible.
- Se resuelve entonces que ambos extractos presentan *Rutina* en su composición. Se decide utilizar el extracto A (flores y semillas) para la elaboración de los jabones que serán sometidos al estudio de estabilidad.

### c. Expresión de resultado

El factor de Retención ( $R_f$ ) es hallado según se muestra en la siguiente ecuación:

$$R_f = \frac{\text{Distancia recorrida por el soluto}}{\text{Distancia recorrida por la fase móvil}}$$

### 2.3.3. CUANTIFICACIÓN DEL EXTRACTO DE FLORES Y SEMILLAS DE *Ruta graveolens* “RUDA”

**a. Método:** Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC)

**b. Procedimiento:**

*Solvente:* Metanol

*Fase móvil:* gradiente

Solución A: Agua ultrapura con 0.05% de  $H_3PO_4$

Solución B: Acetonitrilo con 0.05% de  $H_3PO_4$

**Tabla N° 2.1: Fase móvil en gradiente**

TIEMPO (min)	Solución A	Solución B
0	90	10
10	60	40
12	60	40
13	90	10
15	90	10

**Preparación del estándar:**

*Sol. stock: a 100ppm*

- Pesar 2500ug de estándar de rutina en una fiola de 25 mL añadir 10 mL de metanol, sonicar por 5 minutos a 50°C. Enfriar y llevar a volumen con metanol.
- De esta solución se tomaran alícuotas, en fiolas de 10 mL, para obtener las concentraciones que serán analizadas: 5, 10, 20, 40 y 60 ppm.
- Filtrar el contenido con filtros ANOTOP y recibir el contenido en eppendorfs de 1 mL.
- Este contenido filtrado es el que se procederá a inyectar en el equipo de HPLC, por triplicado.

**Preparación del extracto:**

- Tomar 5mL de extracto A (flores y semillas) de ruda, en una fiola de 50 mL, añadir 20mL de metanol, sonicar por 5 minutos a 50°C. Enfriar y llevar a volumen con metanol.
- Tomar 1 mL de alícuota en una fiola de 10mL. Añadir, y enraazar con metanol.
- Filtrar el contenido con filtros ANOTOP y recibir el contenido en eppendorfs de 1 mL.
- Este contenido filtrado es el que se procederá a inyectar en el equipo de HPLC, por triplicado.

**2.3.4. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN****A. Linealidad**

Se tomaron 2500 ug del estándar de rutina y se diluyeron en 25 mL de metanol, para obtener una concentración de 100 ppm.

**i. Preparación de la Solución Estándar 5 ppm.**

Se tomó una alícuota de 0.5 mL de la solución stock, y se enrasa con metanol en una fiola de 10 mL.

**ii. Preparación de la Solución Estándar 10 ppm.**

Se tomó una alícuota de 1.0 mL de la solución stock, y se enrasa con metanol en una fiola de 10 mL.

**iii. Preparación de la Solución Estándar 20 ppm.**

Se tomó una alícuota de 2.0 mL de la solución stock, y se enrasa con metanol en una fiola de 10 mL.

**iv. Preparación de la Solución Estándar 40 ppm.**

Se tomó una alícuota de 4.0 mL de la solución stock, y se enrasa con metanol en una fiola de 10 mL.

**v. Preparación de la Solución Estándar 60 ppm.**

Se tomó una alícuota de 6.0 mL de la solución stock, y se enrasa con metanol en una fiola de 10 mL.

**vi. Tratamiento Estadístico de los Resultados:**

Se determina la línea de regresión  $Y = a + bx$  de los puntos inyectados por triplicado, así como el coeficiente de regresión lineal ( $r$ ), para evaluar el ajuste al modelo lineal propuesto. Posteriormente se grafica la curva de calibración como Concentración versus Respuesta (Área). Los cálculos de la pendiente ( $b$ ), del intercepto ( $a$ ), y del coeficiente de regresión lineal  $|r|$ , se pueden calcular usando las fórmulas 3.1; 3.2 y 3.3 respectivamente, las cuales se muestran a continuación.<sup>30, 31</sup>

(Ecuación 3.1)

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

(Ecuación 3.2)

$$a = \frac{\sum y_i - b \sum x_i}{n}$$

(Ecuación 3.3)

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

Dónde:

- $b$  = pendiente
  - $a$  = intercepto
  - $n$  = número de mediciones
  - $x_i$  = concentración
  - $y_i$  = valor medido en el ensayo
- i. La información obtenida mediante el cálculo de  $r$  es limitada y no justifica por sí sola la linealidad. En cambio  $r^2$ , el coeficiente de determinación, aporta una mayor significación estadística ya que expresa la proporción de la variación total de  $Y$  explicada por el modelo.
- ii. Se propone un criterio de aceptación mínimo de 0.995 para  $r$ , y de 0.990 para  $r^2$ .
- iii. El valor  $r=1$  indica una recta perfectamente lineal,  $r=-1$  una recta perfectamente lineal de pendiente negativa y  $r=0$  la no correlación entre  $X$  e  $Y$ .
- iv. Sin embargo, es preferible usar un test estadístico para determinar la linealidad, en el cual se calcula un valor de  $t_r$  con  $n-2$  grados de libertad y se compra con el  $t$  tabulado para el nivel de confianza requerido. La hipótesis nula ( $H_0$ ) es la no correlación entre  $X$  e  $Y$ . Si el valor observado de  $t_r$  es mayor que  $t_{\text{tabla}}$ , se rechaza la hipótesis nula, y se acepta la hipótesis alternativa ( $H_A$ ), que señala una correlación lineal significativa con la probabilidad calculada. La ecuación 3.4 se usa para calcular el valor de  $t_r$ :

(Ecuación 3.4)

$$t_r = \frac{|r|\sqrt{(n-2)}}{\sqrt{(1-r^2)}}$$

Dónde:

- $r$  = Coeficiente de correlación
- $r^2$  = Coeficiente de determinación
- $n$  = número de mediciones

Además es necesario hacer un análisis de varianza (ANOVA) de la regresión, así como lo muestra la Tabla 3.1 presentada a continuación:

**Tabla 2.2.: ANOVA para regresión lineal**

	<b>Grados de Libertad</b>	<b>Suma de Cuadrados</b>	<b>Cuadrados medios</b>	<b>F</b>
<b>Regresión</b>	1	$\sum (\hat{y}_i - \bar{y})^2$	SCR <sub>g</sub> /GLR <sub>g</sub>	CMR <sub>g</sub> /CMR <sub>s</sub>
<b>Residual</b>	n -2	$\sum (y_i - \hat{y}_i)^2$	SCR <sub>s</sub> /GLR <sub>s</sub>	
<b>Total</b>	n-1	$\sum (y_i - \bar{y})^2$	SCT/GLT	

Dónde:

- $y_i$  = valor medido en el ensayo
- $\hat{y}_i$  = estimado de y
- $\bar{y}$  = promedio de y
- n = número de mediciones

Si el valor del F obtenido es mayor al de tablas, para (1, n-2) grados de libertad, se rechaza la hipótesis nula ( $H_0$ ):  $\beta=0$ , y se acepta la alternativa ( $H_A$ ):  $\beta \neq 0$ , indicando una relación lineal entre Concentración versus Respuesta.

## B. Precisión

### i. Preparación de la Solución Estándar 20 ppm:

Se tomaron 2500 ug del estándar de rutina y se diluyeron en 25 mL de metanol, para obtener una concentración final de 100 ppm.

Luego se tomó una alícuota de 2000 ul (2.0mL) de la solución stock, y se enrasó con metanol en una fiola de 10 mL, obteniéndose una concentración final de 20 ppm. La cual se inyectó por triplicado.

Este procedimiento se repite para las concentraciones de 5, 10, 40 y 60 ppm. Todas ellas inyectadas por triplicado.

## ii. Tratamiento Estadístico de los Resultados:

La precisión se expresa matemáticamente como la desviación estándar, o más comúnmente como la desviación estándar relativa (RSD) o coeficiente de variación (CV). El estimador  $s$  de la desviación estándar se calcula según la Ecuación 3.5:<sup>30, 31</sup>

(Ecuación 3.5)

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

Dónde:

- $n$  = número de medidas.
- $x_i$  = valor medido en el ensayo  $i$ .
- $\bar{x}$  = estimador de la media poblacional.

Por su parte, la desviación estándar relativa (RSD) o coeficiente de variación (CV) se calcula tal como lo muestra la Ecuación 3.6:

(Ecuación 3.6)

$$RSD = \frac{s}{\bar{x}} \times 100$$

Ambos estimadores, desviación estándar y desviación estándar relativa permiten evaluar la incertidumbre en la estimación de la medida (error aleatorio, correspondiente a la dispersión de datos alrededor de la media).

Se recomienda introducir los intervalos de confianza en el estudio de la precisión. Estos intervalos deben determinarse para cada nivel de concentración estudiado. Los intervalos de confianza para resultados promedios se calculan a partir de la Ecuación 3.7:

(Ecuación 3.7)

$$\bar{x} \pm t \times \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Dónde:

- $\bar{x}$  = media de una serie de resultados obtenidos en un mismo nivel de concentración.
- $t$  = valor de la  $t$  de Student de tablas para  $n-1$  grados de libertad y  $\alpha = 0.005$ .
- $n$  = número de análisis.
- $s$  = desviación estándar.

### C. Límite de Detección y Límite de Cuantificación:

#### a. Preparación de las Soluciones Estándar:

Se tomaron 2500 ug del estándar de rutina y se diluyeron en 25 mL de metanol, para obtener una concentración final de 100 ppm.

##### i. Preparación de la Solución Estándar 5.0 ppm.

Se tomó una alícuota de 0.5 mL de la solución stock, y se enrasa con metanol en una fiola de 10 mL.

##### ii. Preparación de la Solución Estándar 10.0 ppm.

Se tomó una alícuota de 1.0 mL de la solución stock, y se enrasa con metanol en una fiola de 10 mL.

##### iii. Preparación de la Solución Estándar 20.0 ppm.

Se tomó una alícuota de 2.0 mL de la solución stock, y se enrasa con metanol en una fiola de 10 mL.

##### iv. Preparación de la Solución Estándar 40.0 ppm.

Se tomó una alícuota de 4.0 mL de la solución stock, y se enrasa con metanol en una fiola de 10 mL.

**v. Preparación de la Solución Estándar 60.0 ppm.**

Se tomó una alícuota de 6.0 mL de la solución stock, y se enrasa con metanol en una fiola de 10 mL.

**b. Tratamiento Estadístico de los Resultados:**

Los límites de detección y cuantificación también pueden estimarse a partir de la curva de regresión, por extrapolación a concentración cero. Así:<sup>30</sup>

- Se determina la pendiente de la curva de calibración (concentración vs respuesta) en el rango apropiado:  $b$
- Se extrapola la respuesta a concentración cero, obteniéndose un estimado de la respuesta del blanco:  $Y_{bl}$ .
- Se determina la desviación estándar correspondiente a cada concentración, se calcula la recta correspondiente a concentración vs  $s$  y se extrapola como en el caso anterior la desviación estándar a concentración cero, obteniéndose el estimado  $S_{bl}$ , correspondiente a la desviación estándar del blanco.
- Se calcula el límite de detección (3 desviaciones estándar del blanco) y el límite de cuantificación (10 desviaciones estándar del blanco) para  $n'$  medidas individuales, utilizando las Ecuaciones 3.8 y 3.9 :

(Ecuación 3.8)

$$\text{Límite de Detección} = \frac{Y_{bl} + 3S_{bl}}{b} \times \frac{1}{\sqrt{n'}}$$

(Ecuación 3.9)

$$\text{Límite de Cuantificación} = \frac{Y_{bl} + 10S_{bl}}{b} \times \frac{1}{\sqrt{n'}}$$

### 2.3.5. FORMULACIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DEL JABÓN

#### a. Procedimiento:

La elaboración del jabón se basó en la formulación presentada a continuación:

**Tabla 2.3.: Formulación del jabón**

COMPOSICIÓN BÁSICA	CANTIDAD (%)	FUNCIÓN	NOMBRE COMÚN
SodiumPalmitate/Sodium Palm	97.1944	Jabón Base	Palma Palmiste 80/20
Glycerin	0.500	Desnaturalizante, Humectante, Disolvente	Glicerina
CelluloseGum	0.050	Aglutinante, Emulgente, Estabilizante, Espesante y Gelificante	Carboximetilcelulosa
Tetrasodium EDTA	0.050	Quelante	Trilon B
<i>Ruta graveolens</i> Extract	2.000	Protector de la piel acondicionador de la piel	Extracto de Ruda
C.I. 74260	0.0056	Colorante Cosmético	Colorante Verde Cosmenyl
C.I. 77019, C.I. 77891, C.I. 77491 (Timica Brillant Gold)	0.200	Colorante Cosmético	Timica Brillant Gold 212 G
<b>TOTAL</b>	100.0		

### 2.3.6. ELABORACIÓN DEL JABÓN

La elaboración del jabón se llevo a cabo en Laboratorio de Investigación y desarrollo de CIDASA, en el equipo MINILAB; donde se lleva a cabo la fabricación de 03 lotes de jabones.

#### a. Procedimiento:

- Se seleccionaron todos los insumos a utilizar para proceder a realizar cada pesada, para cada lote de fabricación.
- Según la formulación se siguió los siguientes pasos, cada lote fue de 1Kg.
- Se pesó 991.444g de la base de jabón, Palma Palmiste 80/20, se llevo al laminador por 10 minutos aproximadamente.
- Luego se paso al mezclador para realizar la mezcla con los demás insumos.
- Indistintamente en lunas de reloj se peso 0.50g de CMC (Carboximetilcelulosa) y 0.50g de Trilon B (sal tetrasódica de EDTA), estos insumos una vez pesados se llevaron al mezclador junto con la base de jabón por 5 minutos aproximadamente.
- En vasos de precipitado se peso 5.00 g de glicerina y 0.50g de turpinal, de la misma manera se llevo al mezclador por 5 minutos aproximadamente.
- Pasado ese tiempo se agregó 2.8mL de colorante verde cosmenyl y 2.00g de timicabrillant, para nuevamente ser mezclado por el mismo tiempo.
- Finalmente se agrega 20mL de extracto de *Ruta graveolens* “Ruda” mezclado por un tiempo de 10 minutos aproximadamente.
- Luego la mezcla es llevada al Ploder Compresor y se espera que todo el jabón mezclado anteriormente se compacte, se repite por 3 veces.
- Una vez compactado la barra de jabón obtenida es cortada en pequeñas barras con un peso aproximado de  $20g \pm 2g$ .
- Cada barra cortada según molde deseado pasa al troquelador manual para obtener la pastilla deseada.

#### b. Análisis Preliminares

- **Evaluación Sensorial Táctil-Visual**
  - Utilizar el “tacto” como herramienta para calificar los atributos sensoriales de un producto.

- Utilizar un vocabulario estándar o una escala numérica de puntuación para definir el perfil sensorial de un producto.
- La escala comprende valores máximos y mínimos de acuerdo con estándares de referencia

**Parámetros evaluados:**

**a) Aspecto físico**

Verificar que cada una de las muestras tenga los mismos colores y forma.

**b) Olor**

El control debe ser cuidadoso, sin interferencia de los componentes en el olor del producto.

**c) Color**

Verificar que toda la pastilla tenga el color homogéneo y si el color es el deseado.

### 2.3.7. ESPECIFICACIONES DEL JABÓN

Se determinaron las siguientes especificaciones para la forma farmacéutica elaborada (jabones):

• **Caracteres Organolépticos:**

- **Color:** Verde Característico
- **Olor:** Característico
- **Aspecto Físico:** Firme, sólido y libre de partículas extrañas

• **Caracteres Físico-Químicos:**

- **Peso:** 20g  $\pm$  5g
- **Humedad:** Máximo 14.00 %
- **Álcali libre (como NaOH):** Máximo 0.10 %
- **Cloruros(NaCl):** Máximo 1.00 %

• **Cuantificación Cromatografía:**

- **HPLC:** Referencial a la concentración del Estándar utilizado.

### 2.3.8. CUANTIFICACIÓN DE RUTINA EN EL JABÓN ELABORADO A BASE DEL EXTRACTO OBTENIDO DE FLORES Y SEMILLAS DE *Ruta graveolens* “RUDA”

a. **Método:** Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC)

b. **Procedimiento:**

*Solvente:* Metanol

*Fase móvil:* gradiente

Solución A: Agua ultrapura con 0.05% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>

Solución B: Acetonitrilo con 0.05% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>

**Tabla 2.4: Fase móvil en gradiente**

<b>TIEMPO (min)</b>	<b>Solución A</b>	<b>Solución B</b>
0	90	10
10	60	40
12	60	40
13	90	10
15	90	10

**Preparación del estándar:**

*Sol. stock:* a 100 ppm

- Pesar 2500 ug de estándar de rutina en una fiola de 25 mL añadir 10 mL de metanol, sonicar por 5 minutos a 50°C. Enfriar y llevar a volumen con metanol.
- De esta solución se tomarán alícuotas, en fiolas de 10 mL, para obtener las concentraciones que serán analizadas: 5, 10, 20, 40 y 60 ppm.
- Filtrar el contenido con filtros ANOTOP y recibir el contenido en eppendorfs de 1 mL.
- Este contenido filtrado es el que se procederá a inyectar en el equipo de HPLC, por triplicado.

**Preparación de la muestra:**

- Pesar 200 mg de muestra (jabón), previamente homogenizada en una fiola de 50 mL, añadir 20mL de metanol, sonicar por 5 minutos a 50°C. Enfriar y llevar a volumen con metanol.
- Filtrar el contenido con filtros ANOTOP y recibir el contenido en eppendorfs de 1 mL como se muestra en la figura 2.2.



Fig. 2.2: Muestras filtradas en Eppendorfs

- Este contenido filtrado es el que se procederá a inyectar en el equipo de HPLC, por triplicado.

**2.3.9. ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA****a. Diseño del Estudio de Estabilidad Acelerada****• Frecuencia**

El estudio se aplica a 03 lotes de fabricación, ya que los estudios de Estabilidad deben llevarse a cabo en al menos tres lotes del producto, que simulen el proceso que será usado en la fabricación de los lotes de producción para circular en el mercado.

**• Condiciones de almacenamiento del estudio**

Las muestras fueron almacenadas en la cámara de estabilidad, bajo las siguientes condiciones:

- Temperatura (T°C)
- Humedad Relativa (HR %)

Correspondientes a la zona climática IV recomendada por la ICH (Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano), y según la DIGEMID (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas).

Las condiciones de T°C y HR% fueron monitoreadas 1 vez al día.

- **Condiciones Generales**

**Tabla 2.5.: Condiciones Generales del Estudio**

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento		Periodo mínimo (días)	Frecuencia de análisis (días)
	Temperatura (°C)	Humedad relativa (%)		
Estabilidad Acelerada	40 +/- 2	75 +/- 5	90	0, 15, 30, 45, 60, 75, 90

- **Manipulación de Muestras**

Verificar la cantidad de muestras necesarias para conducir el estudio.

Los estudios de estabilidad deben realizarse en el producto empacado en el sistema envase-cierre propuesto para su circulación en el mercado (incluyendo, si corresponde, el envase secundario).

Es por ello que para optimizar el almacenamiento del producto sometido al estudio de estabilidad, se elaboraron cajas de carton cartulina. Como se muestra en la figura 2.3.



Fig. 2.3.: Muestras en la Cámara de Estabilidad a tiempo 0 días

Las muestras fueron seleccionadas y rotuladas correspondientemente para cada fecha de evaluación con los siguientes datos:

***Muestras sometidas a estudio***

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
<b>Producto</b>	
<b>Número de Lote</b>	
<b>Fecha de fabricación</b>	
<b>Condiciones de Almacenamiento</b>	
<b>Fecha de Control</b>	

Para evaluar las muestras almacenadas se debe utilizar un patrón de referencia, que en general es una muestra mantenida en las condiciones normales, las cuales también fueron rotuladas con los siguientes datos:

***Muestras Patrón o Contramuestra***

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
<b>Producto</b>	
<b>Número de Lote</b>	
<b>Fecha de fabricación</b>	
<b>CONTRAMUESTRA</b>	
<b>Fecha de Control</b>	

- **Frecuencia de Análisis**

Las muestras fueron analizadas en periodos de tiempo prefijados a partir de la fecha de fabricación del producto deducido del número de lote asignado.

La frecuencia de análisis se ha establecido en referencia a ANVISA (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brazil).

Los análisis realizados para el estudio de estabilidad, organolépticos, fisicoquímicos, y cuantificación por HPLC se realizaron en las siguientes fechas para los 03 lotes.

**Tabla 2.6.: Frecuencia de los Análisis**

N° DE ANÁLISIS	TIEMPO (días)	FECHAS	
		Retiro de muestras de la Cámara de Estabilidad	Análisis de Muestras
1	Inicial – 0	26/12/11	27/12/11
2	15	10/01/12	11/01/12
3	30	25/01/12	26/01/12
4	45	09/02/12	10/02/12
5	60	24/02/12	25-27/02/12
6	75	10/03/12	12/03/12
7	90	25/03/12	26/03/12

- **Metodología de análisis**

En cada periodo de evaluación, el producto fue evaluado con la misma metodología analítica que ha sido determinado anteriormente.

- **Características a evaluar**

El producto debe ser evaluado en todas las características de calidad considerados al inicio de la fabricación del producto para la realización del estudio.

El estudio de estabilidad de un producto debe incluir los ensayos que el producto requiere para su salida al mercado, estas son las especificaciones técnicas que consideran los posibles márgenes en los que se debe encontrar el producto.

Los análisis realizados fueron:

**Tabla 2.7: Especificaciones Técnicas**

ANÁLISIS	ESPECIFICACIONES TÉCNICAS
<b>ANÁLISIS ORGANOLÉPTICOS</b>	
Aspecto Físico	El jabón debe ser firme, solido, libre de partículas extrañas
Color	Verde característico
Olor	Característico

---

### ANÁLISIS FÍSICO-QUÍMICOS

---

Álcali libre (como NaOH)	Máximo 0.10%
Cloruros (NaCl)	Máximo 1.00%
Humedad	Máximo 14.00%
Peso	20.0 g $\pm$ 5%

---

### DETERMINACIÓN CUANTITATIVA

---

Cromatografía líquida de	NO ESTABLECIDA
alta eficiencia	ANTERIORMENTE

---

Las especificaciones determinadas para el producto fueron establecidas en referencia a la Norma Técnica Peruana permitidas para jabones.

- **Reporte de Resultados**

Todos los resultados fueron reportados de acuerdo a la organización de actividades para cada etapa de evaluación del producto.

Es por ello que se da la confirmación de que el producto elaborado atiende a las condiciones previamente especificadas, después del periodo de evaluación.

### 2.3.10. EVALUACIÓN DE LOS CARACTERES ORGANOLECTICOS

#### 2.3.10.1 Determinación del Aspecto Físico

- **Requerimiento**

- Tomar una muestra idéntica en aspecto y forma, que viene a ser la contramuestra o muestra patrón.
- El aspecto y la forma de las muestras deben ser concordante con la contramuestra o muestra patrón.

- **Procedimiento**

- Verificar que cada una de las partes tenga el mismo aspecto y forma.
- Poner la muestra y contramuestra al lado uno del otro y juzgar de manera clara.

### 2.3.10.2 Determinación de Color

- **Requerimiento**

- Las muestras de un lote deben tener un mismo color.
- El color de las muestras deben ser concordantes con la contramuestra o muestra patrón.

- **Procedimiento**

- Verificar que cada una de las partes tengan los mismos colores.
- En muchos casos es recomendable realizar la comparación usando un pedazo de papel blanco.
- Poner la muestra y contramuestra una al lado del otro y juzgar de manera clara.

### 2.3.10.3 Determinación de Olor

El control cuidadoso de olor es un requerimiento básico en la obtención de buenos productos.

- **Requerimiento**

- Las muestras de un lote deben tener un mismo olor
- El olor de la mezcla debe tener relación con el olor de una contramuestra o muestra patrón.

- **Procedimiento**

- Asegurarse de que la prueba se lleve a cabo en una habitación libre de olores.
- Verificar que el olor de una muestra dentro del lote corresponde con otra del mismo lote.
- En caso de no haber diferencia compare con una contramuestra o muestra patrón.

## 2.3.11. EVALUACIÓN DE LOS PARÁMETROS FÍSICO-QUÍMICOS

### a) **Método:** Análisis Físico-Químicos

#### 2.3.11.1 Determinación de Peso

- **Procedimiento**

- Encender la balanza a utilizar.

- Tomar las muestras, mínimo 03.
- Pesar cada muestra, anotar los pesos, y sacar un promedio.

### 2.3.11.2 Determinación de Humedad

#### • Procedimiento

- Se enciende el analizador de humedad.
- Abrir la cámara y colocar el platillo.
- Tarar el platillo.
- Colocar sobre el platillo la muestra de jabón aproximadamente 2.0 g (como se muestra en la figura 3.4) y repartir homogéneamente.
- Cerrar la cámara y automáticamente el equipo realiza la medición.
- Al finalizar la medición, aparece en la pantalla el resultado.
- Tomar la lectura.



Fig. 2.4.: Análisis de Humedad

### 2.3.11.3 Determinación de álcali libre

#### • Principio

El método se basa en la disolución de la muestra en alcohol neutro y la subsecuente titulación de álcali o ácido libre presente en jabón.

#### • Reactivos

- Alcohol etílico absoluto neutralizado, usando fenolftaleína.

- Solución de HCl 0.1N, estandarizada. (Ver anexo 2)
- Fenolftaleína: solución alcohólica al 0.7%. (Ver Anexo 2)
- **Procedimiento**
- Pesar, exactamente, 5.0g de jabón en un balón de 250mL.
- Agregar 150mL de alcohol neutro, llevar a disolución en el agitador magnético a una temperatura de 50°C a una velocidad de 60rpm.
- Valorar con solución de HCl 0.1N estandarizada, hasta que el color grosella que existe en la solución desaparezca como se muestra en la figura 3.5.
- Finalmente anotar el gasto.

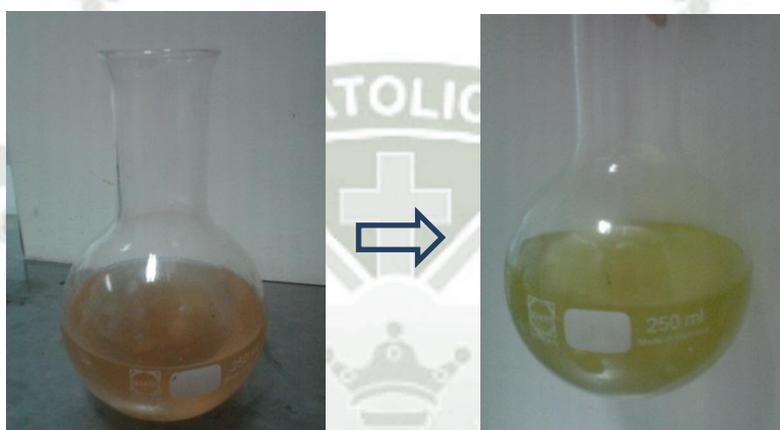


Fig. 2.5: Determinación de Álcali en Jabón

- **Calculo**

$$\%NaOH = \frac{\text{Gasto de HCl 0.1N} \times N \times 0.04 \times 100}{\text{Peso de la muestra}}$$

Donde:

N = Normalidad de la solución

Si la muestra contiene acidez libre, se calcula con la ecuación:

$$Ad = \frac{V \times N \times 0.2825 \times 100}{\text{Peso de la muestra}}$$

Donde:

Ad = Es el contenido de ácido libre (expresado en ácido oleico), en porcentaje.

V = Es el volumen de solución alcalina usada en la titulación, en mL.

M = Es la masa de la muestra, en gramos.

#### 2.3.11.4 Determinación de cloruro

- **Principio**

Expresa en % el contenido de NaCl contenido en el jabón. Por norma técnica el método de Mohr es el usual.

Se funda en la precipitación del ion cloruro en forma de cloruro de plata, titulado con solución estándar de  $\text{AgNO}_3$ , en presencia de  $\text{K}_2\text{CrO}_4$  como indicador. El punto final es la formación de un precipitado de  $\text{Ag}_2\text{CrO}_4$ , color rojo ladrillo.

- **Reactivos**

- Solución de nitrato de magnesio al 20%. (Ver Anexo 2)
- Fenolftaleína solución al 0.7%.
- Solución de ácido nítrico al 5%.
- Solución cromato de potasio al 10%.
- Solución de nitrato de plata 0.1N, estandarizada.

- **Procedimiento**

- Tomar 5.0g de muestra de jabón, disolver con 150mL de agua destilada en un vaso de precipitado de 250mL
- Disolver en el agitador magnético a  $50^\circ\text{C}$  a 60 rpm. Una vez disuelta la muestra dejar enfriar, en el menor tiempo posible, añadir luego 25mL de solución de nitrato de magnesio ( $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ ) al 20% y agitar.
- En seguida, filtrar la muestra, en un matraz de 500mL y hacer lavados con agua destilada, hasta llegar a un volumen de 300mL aproximadamente.
- Añadir 1-2 gotas de fenolftaleína para observar viraje de color. En el caso de viraje rosado, agregar 1 gota de ácido nítrico al 5% hasta que el color rosado de la solución desaparezca.
- Luego agregar 3mL de solución de cromato de potasio ( $\text{K}_2\text{CrO}_4$ ) al 10%. Finalmente valorar con solución de nitrato de plata ( $\text{AgNO}_3$ ) 0.1N usando el agitador magnético a 30rpm, hasta tomar el color rojo ladrillo como se muestra en la figura 3.6.
- Anotar el gasto de  $\text{AgNO}_3$ .



Fig. 2.6.: Determinación de Cloruros en Jabones

- **Calculo**

$$\%NaCl = \frac{\text{Gasto de } AgNO_3 \times 0.1N \times 0.0585 \text{ meq. de NaCl} \times 100}{\text{Peso de la muestra}}$$

## CAPÍTULO III

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El objetivo del presente trabajo fue la formulación, elaboración y determinación de la estabilidad de un jabón a base de un extracto valorado de *Ruta graveolens*.

#### 3.1. RECOLECCION DE MUESTRA *Ruta graveolens* “RUDA”

Se recolecto la muestra fresca en el distrito de Characato de la ciudad de Arequipa, teniendo en cuenta una correcta selección y un correcto almacenamiento evitando cualquier tipo de contaminación de la muestra, una vez recolectada se separaron en muestra A: flores y semillas, muestra B: hojas (como se puede observar en la figura 3.1).



Muestra A (flores y semillas)

Muestra B (hojas)

Fig. 3.1: Material Seleccionado.

#### 3.1.1. OBTENCIÓN DEL EXTRACTO DE *Ruta graveolens* “RUDA”

Se obtuvo satisfactoriamente el extracto según el procedimiento que se detalla en el punto 2.3.1. Se evaluó la presencia de Rutina en su composición y se procedió a la

elección del extracto a utilizar, además se evaluaron sus características organolépticas, siendo las apropiadas.

El humedecimiento previo de la muestra que se realizó con metanol, antes de iniciar el proceso de percolación, facilita la extracción de los principios contenidos en la planta.

Se utilizaron dos botellas preparadas para la percolación por tipo de muestra, para la muestra A (flores y semillas) y para la muestra B (hojas)

Además la adición del solvente, metanol, fue continua en los percoladores, asegurando una óptima percolación y una completa extracción de la muestra vegetal (como se observa en la figura 3.2).



Fig. 3.2: Percolación en Proceso

Una vez obtenido el volumen de 1000 mL (como se muestra en la figura 3.3), como último paso se eliminó el solvente, usando un evaporador rotatorio a presión reducida, hasta lograr la completa eliminación del solvente del extracto.



Fig. 3.3: Obtención del extracto por Percolación

Es así que, con el cuidado que se tiene en la obtención del extracto, se observa los siguientes caracteres organolépticos:

- Color : Verde

- Olor : Característico
- Aspecto : Consistente

El extracto, por precaución, se almacenó en botellas ámbar para evitar su exposición a la luz. Se almacenó a temperatura ambiente, sin mostrar cambios evidentes.

### 3.2. DETERMINACIÓN CUALITATIVA DE RUTINA, PRESENTE EN EL EXTRACTO DE *Ruta graveolens* “RUDA”

Para la determinación cualitativa se procedió según lo indicado en el punto 2.3.2.

En una placa de sílica gel se realizó la siembra en el siguiente orden: 1 mL del extracto A (flores y semillas), 1 mL del estándar de rutina al 98% de pureza y 1 mL del extracto B (hojas), se utilizó como solvente metanol.

La placa de sílica gel fue colocada en la cuba cromatográfica conteniendo la fase móvil: Acetato de etilo, Ac. Acético, Ac. Formico, Agua destilada (100:11:11:26).

La fase móvil migró hasta 1 cm del borde superior aproximadamente. Luego que la placa de sílica gel, se secó a temperatura ambiente se procedió a observar en el UV a 250 y 360nm.

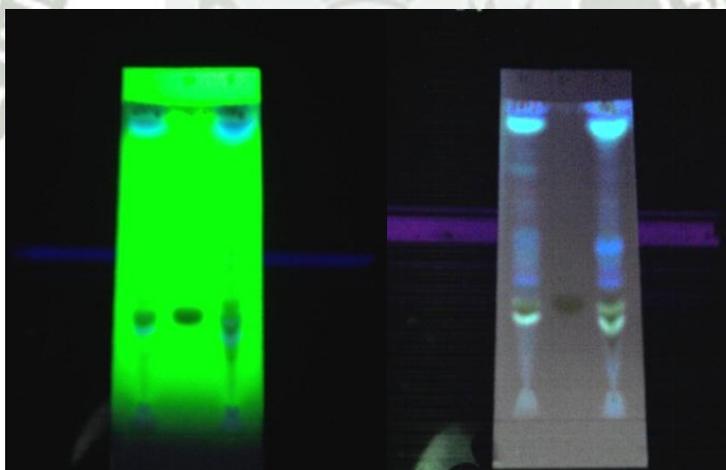


Fig. 3.4: Cromatografía en capa fina (TLC) del Extracto A, Estándar, Extracto B.

Las manchas, como se observan en la Figura 3.4, aseguran la presencia de Rutina en ambos extractos, y es por la intensidad de la mancha del extracto A (flores y semillas), que se decide trabajar con dicho extracto para la elaboración del jabón.

De este modo, siendo la distancia recorrida por el soluto (rutina) de 4.1 cm para el estándar de rutina extracto A y extracto B respectivamente, y la distancia recorrida por

la fase móvil de 8.9 cm, se calculan el factor de retención (Rf) para el estándar y las muestras utilizadas:

- a. Rf para el estándar de rutina

$$Rf = \frac{4.1 \text{ cm}}{8.9 \text{ cm}}$$

$$Rf = 0.46 \text{ cm}$$

- b. Rf para la rutina presente en el extracto A

$$Rf = \frac{4.1 \text{ cm}}{8.9 \text{ cm}}$$

$$Rf = 0.46 \text{ cm}$$

- c. Rf para la rutina presente en el extracto B

$$Rf = \frac{4.1 \text{ cm}}{8.9 \text{ cm}}$$

$$Rf = 0.46 \text{ cm}$$

Habiendo hallado un Rf de 0.46 cm se confirma que la proporción entre los solventes de la fase móvil fueron adecuados, y dado que el Rf para el estándar de rutina, concide con el hallado en los extractos obtenidos, se comprueba la presencia de este componente en los extractos analizados.

### 3.3. DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE RUTINA POR HPLC, PRESENTE EN EL EXTRACTO *Ruta graveolens* “RUDA”

Como se indica anteriormente el extracto con el que se decide trabajar para la elaboración del jabón es el extracto A (flores y semillas).

Se procede a tratar dicho extracto de acuerdo a lo detallado en el punto 2.3.3 realizando la lectura del mismo para determinar cuantitativamente la presencia de rutina. Los resultados a continuación, permiten confirmar la elección del extracto A (flores y Semillas) para la elaboración del jabón.

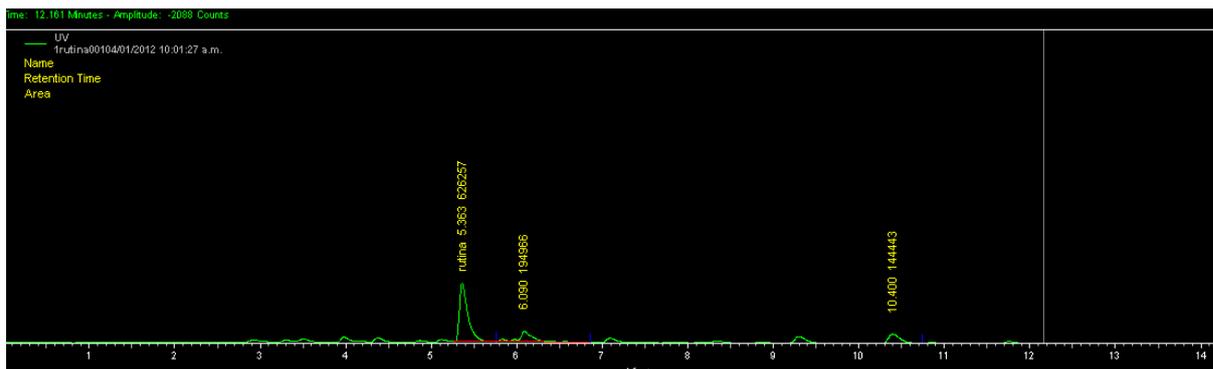


Fig. 3.5: Cromatograma del Extracto de Flores y Semillas de *Ruta graveolens* “Ruda”

**Tabla N° 3.1.: Análisis de extracto de flores y semillas de  
*Ruta graveolens* “ruda”**

FECHA	Muestra	Tiempo de Retención	Área	Promedio	DS	%RSD
20/12/11	Extracto A	5.363	626257	631004.33	4116.47	0.652
		5.327	633584			
		5.323	633172			

### 3.3.1. CONCENTRACIÓN REAL DEL EXTRACTO

$$C_c = \frac{A_{ext}}{A_{st}} * \frac{W_{st}}{25ml} * \frac{A_{licst}}{25ml} * \frac{98}{100} * \frac{50ml}{W_{ext}} * \frac{25ml}{A_{licext}} * 100$$

$$C_c = \frac{631004.33}{288018.00} * \frac{2.5mg}{25ml} * \frac{2ml}{25ml} * \frac{98}{100} * \frac{50ml}{5ml} * \frac{25ml}{2ml} * 100$$

$$C_c = 214.70mg/ml\%$$

### 3.4. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

Se realizó el siguiente protocolo, para poder validar el método utilizado en los análisis por HPLC, según se indica en el punto 2.3.3 y 2.3.4, tanto para el análisis de los extractos solos, así como del extracto en el jabón respectivamente. Trabajando para ello, con un estándar de rutina al 98% de pureza.

#### A- LINEALIDAD

Para determinar la Linealidad, se procedió a preparar 3 Gráficas de Calibración distintas.

*Preparación de la Solución Stock:*

Se tomaron 2500ug del estándar de rutina y se diluyeron en 25mL de metanol, para obtener una concentración de 100ppm.

$$\frac{2500 \text{ ug}}{25 \text{ mL}} = 100 \text{ ppm}$$

*Preparación de las Soluciones Estándar:*

A partir de la solución Stock (100ppm), se prepararon 5 soluciones estándar de: 5, 10, 20, 40 y 60 ppm. Para las cuales se tomaron alícuotas de 0.5, 1, 2, 4 y 6 mL respectivamente. A un volumen de 10 mL.

$$\text{Estándar 1: } (100 \text{ ppm})(x) = (10 \text{ mL})(5 \text{ ppm})$$

$$x = 0.5 \text{ mL}$$

$$\text{Estándar 2: } (100 \text{ ppm})(x) = (10 \text{ mL})(10 \text{ ppm})$$

$$x = 1 \text{ mL}$$

$$\text{Estándar 3: } (100 \text{ ppm})(x) = (10 \text{ mL})(20 \text{ ppm})$$

$$x = 2 \text{ mL}$$

$$\text{Estándar 4: } (100 \text{ ppm})(x) = (10 \text{ mL})(40 \text{ ppm})$$

$$x = 4 \text{ mL}$$

$$\text{Estándar 5: } (100 \text{ ppm})(x) = (10 \text{ mL})(60 \text{ ppm})$$

$$x = 6 \text{ mL}$$

Según lo referido líneas arriba, es como se realizaron las gráficas de calibración, obteniéndose los siguientes resultados:

**Tabla N° 3. 2.: Áreas para cada Concentración en ppm**

<b>Cc (ppm)</b>	<b>CORRIDA N°1(Área)</b>	<b>CORRIDA N°2 (Área)</b>	<b>CORRIDA N°3(Área)</b>	<b>PROMEDIO</b>	<b>DS</b>	<b>%RSD</b>
5	107736	107761	107680	107725.667	41.477	0.039
10	167825	169938	169928	169230.333	1217.065	0.719
20	288682	285542	289830	288018.000	2219.777	0.771
40	603676	611673	607054	607467.667	4014.516	0.661
60	928198	927880	943179	933085.667	8742.529	0.937

Se realizó la lectura de cada muestra por triplicado, siendo graficados los resultados promedio de cada una de ellas, obteniéndose la siguiente Gráfica de Calibración:

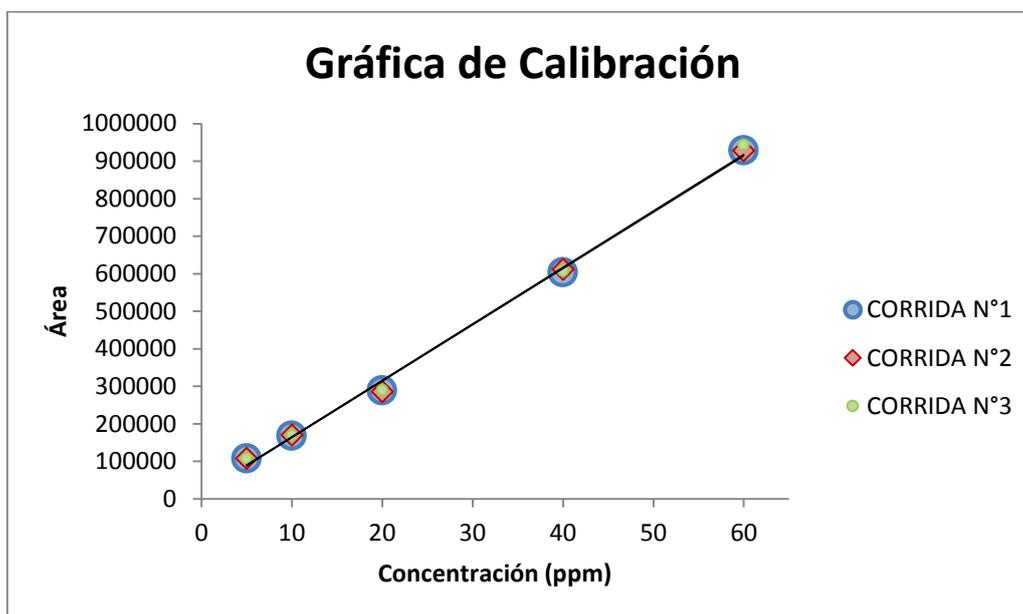


Fig. 3.6: Gráfica de calibración

**Gráfica de Calibración Promedio:**

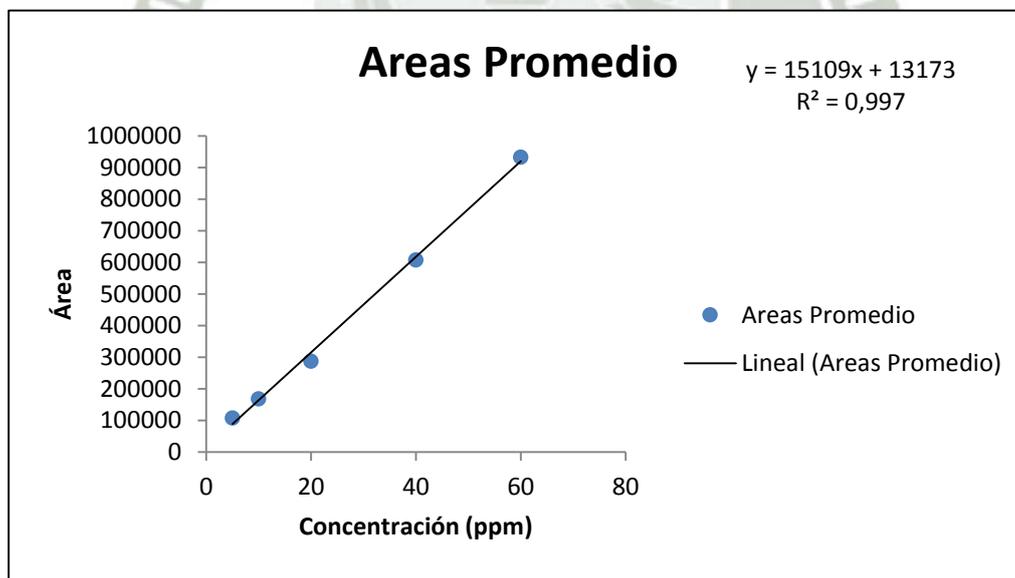


Fig 3.7: Gráfica de Áreas promedio

Se deduce la existencia de una relación lineal entre las concentraciones del Estándar de Rutina y las áreas obtenidas.

## COEFICIENTES DE REGRESIÓN LINEAL

**Tabla N° 3.3.: Coeficientes de correlacion y de determinación**

Corrida	Coefficiente de Correlación (r)	Coefficiente de Determinación (r <sup>2</sup> )
1	0.999	0.997
2	0.999	0.997
3	0.998	0.997

Siendo los valores de r y r<sup>2</sup> mayores a los niveles mínimos establecidos de 0.995 y 0.990 respectivamente, se puede confirmar que el método es Lineal.

### **B- PRECISIÓN**

De acuerdo a la data obtenida anteriormente se obtuvo la desviación estándar (DS) y su desviación estándar relativa (%RSD)

El %RSD obtenido para las áreas, es inferior al valor límite aceptado de 2%, como se observa en la Tabla N°3.2, lo cual indica una buena precisión del sistema.

También se recomienda incluir los límites de confianza, a continuación, para los niveles de concentración:

**Tabla N° 3.4.: Intervalos de confianza**

Cc (ppm)	AREAS	INTERVALO DE CONFIANZA	
5	107725.667	106166.495	109284.839
10	169230.333	166780.971	171679.695
20	288018.000	283849.360	292186.640
40	607467.667	598675.459	616259.875
60	933085.667	919580.613	946590.720

Se observa que, las áreas obtenidas, se ubican dentro de los límites de confianza establecidos, para cada nivel de concentración.

### **C.- LIMITES DE DETECCION Y CUANTIFICACION**

Para determinar, tanto, el Límite de Detección como el de Cuantificación, se trabajo con la Gráfica de Calibración obtenida en el punto anterior, Tabla N° 3.2.

A partir de estos datos se halla la ecuación de regresión lineal:  $Y = 15109x - 13173$ . El valor  $Y_{bl}$  se obtiene por extrapolación de la respuesta a concentración cero y el valor de “b” es el valor de la pendiente:

**$Y_{bl}$ :** 13173

**b:** 15109

Siguiendo con el procedimiento, se determinó la desviación estándar de las áreas correspondiente a cada concentración, construyéndose una gráfica de concentración de rutina vs desviación estándar:

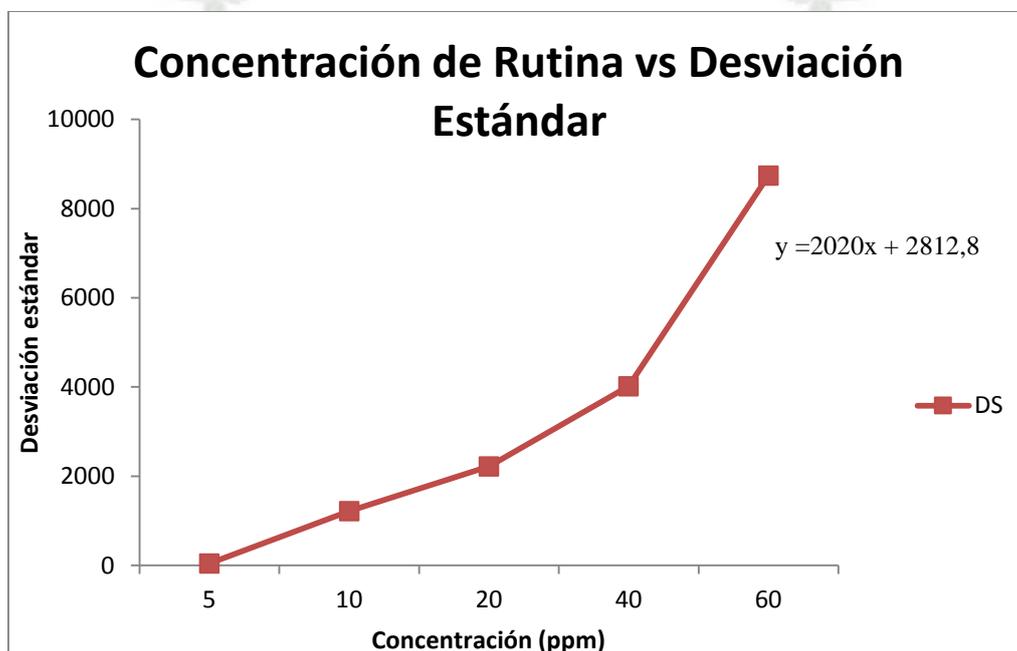


Fig. 3.8: Concentración de Rutina Vs. Desviación estándar

Del mismo modo, se halla la ecuación de regresión lineal a partir de estos datos:  $y = 2020x + 2812.8$ , donde el valor de “ $S_{bl}$ ” se halla por extrapolación de la desviación estándar a concentración cero:

**$S_{bl}$ :** 2812.8

Con los datos obtenidos, se calcula el límite de detección y el límite de cuantificación:

$$\text{Limite de Detección} = \frac{Y_{bl} + 3S_{bl}}{b} \times \frac{1}{\sqrt{n}}$$

$$\text{Limite de Detección} = \frac{13173 + 3(2812.8)}{15109} \times \frac{1}{\sqrt{5}}$$

$$\text{Limite de Detección} = 0.64 \text{ ppm}$$

$$\text{Limite de Cuantificación} = \frac{Y_{bl} + 10S_{bl}}{b} \times \frac{1}{\sqrt{n}}$$

$$\text{Limite de Cuantificación} = \frac{13173 + 10(2812.8)}{15109} \times \frac{1}{\sqrt{5}}$$

$$\text{Limite de Cuantificación} = 1.22 \text{ ppm}$$

### 3.5. PORCENTAJE DE RECUPERACIÓN DEL MÉTODO UTILIZADO EN HPLC

Para asegurar la certeza de los resultados y que la extracción del principio activo, en la forma farmacéutica, sea la correcta. Se realiza una prueba muy simple, donde al tratar dos muestras, una estándar de concentración conocida (5ppm), y una muestra denominada “Blanco”, la cual se inyectó en primera instancia, no observándose un pico dentro de los límites de detección, para luego a esta última añadirle una cantidad calculada de estándar para lograr una concentración de 5 ppm. Es así que al obtener resultados similares, se asegura una extracción óptima, de principio activo, en la forma farmacéutica. Por seguridad del analista, se realizó esta prueba por duplicado.

#### RESULTADOS:

**Tabla N° 3.5.: Porcentaje de recuperación**

St 5ppm	Bl + St 5ppm	%
		Recuperación
107736	111563	103.55
107761	109658	101.76

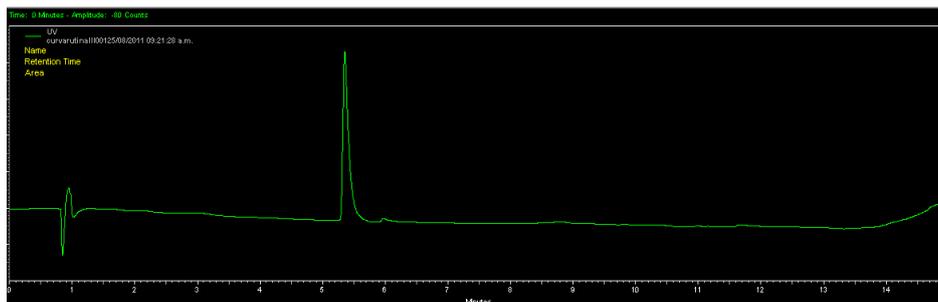


Fig. 3.9: Cromatograma del estándar de rutina a 5ppm

### 3.6. FORMULACIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DEL JABÓN A BASE DEL EXTRACTO DE *Ruta graveolens* “RUDA”

Para la elaboración del jabón a base de extracto de *Ruta graveolens* “Ruda”, se realizó la siguiente formulación, teniendo en cuenta la composición básica que debe tener un jabón para que pueda ser comercializado en el mercado.

Tabla N° 3.6.: Formulación cualitativa y cuntitativa del jabón

COMPOSICIÓN BÁSICA	CANTIDAD (%)	FUNCIÓN	NOMBRE COMÚN
SodiumPalmitate/Sodium Palm	97.1944	Jabón Base	Palma Palmiste 80/20
Glycerin	0.500	Desnaturalizante, Humectante, Disolvente	Glicerina
CelluloseGum	0.050	Aglutinante, Emulgente, Estabilizante, Espesante y Gelificante	Carboximetilcelulosa
Tetrasodium EDTA	0.050	Quelante	Trilon B
<i>Ruta graveolens</i> Extract	2.000	Protector de la piel acondicionador de la piel	Extracto de Ruda
C.I. 74260	0.0056	Colorante Cosmético	Colorante Verde Cosmenyl
C.I. 77019, C.I. 77891, C.I. 77491 (Timica Brillant Gold)	0.200	Colorante Cosmético	Timica Brillant Gold 212 G

Como se puede observar en la Tabla N° 3.6, la cantidad de cada insumo está previamente establecida en porcentaje, llegando al 100% y es de esta manera que se llevo a cabo la fabricación del jabón.

### **3.7. ELABORACIÓN DEL JABÓN A BASE DEL EXTRACTO DE *Ruta graveolens* “RUDA”**

La elaboración del jabón se llevo a cabo de acuerdo a lo detallado en el punto 2.3.6.

En las instalaciones de los laboratorios de Investigación y desarrollo de Consorcio Industrial de Arequipa S.A.

Las muestras se realizaron en el equipo MINILAB establecido para la fabricación de pequeños lotes. Para el presente trabajo se fabricaron 03 lotes de jabones a base del extracto de *Ruta graveolens* “Ruda”.

La fabricación de los 03 lotes de jabón se realizó de manera consecutiva, tomando en cuenta las medidas correctas que se requiere para dicha operación.

Una vez terminada la fabricación del producto se realizó análisis preliminares tomando en cuenta los siguientes parámetros

- a. Aspecto físico, se verifico que cada muestra obtenida tenga los mismos colores y forma deseada.
- b. Olor, el control fue cuidadoso sin presentar ningún interferente de algún otro componente.
- c. Color, se verifico que todas las muestras tengan el mismo color deseado de manera homogénea.

### **3.8. DESARROLLO DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA**

El estudio de estabilidad se desarrollo según se explica en el punto 2.3.9. Se analizaron un total de 03 lotes con extracto de rutina y 01 blanco sin extracto de rutina (como se puede observar en la figura 3.10)



Fig. 3.10: Lotes 01, 02, 03 y Blanco

Las muestras fueron seleccionadas y verificadas para luego ser empacadas en las cajas de carton cartulina siendo este el material de empaque propuesto.

Posteriormente se colocó el rotulo indicando los datos correspondientes tales como: nombre de producto, número de lote, fecha de fabricación, condiciones de almacenamiento y fecha de control. (Ver Anexo 3)

Las muestras fueron correctamente almacenadas en la cámara de estabilidad ubicada en el laboratorio H-203 de la UCSM, bajo las siguientes condiciones establecidas para el presente estudio.

- Temperatura:  $40^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$
- Humedad Relativa (HR):  $75\% \pm 5\% \text{ HR}$

El monitoreo fue una vez al día durante los 90 días del periodo del estudio.

Cada lote ha sido analizado por separado, cada quince (15) días, por un período de tres meses, con un total de siete análisis.

Se analizaron las muestras de acuerdo a:

- Análisis organolépticos
- Análisis físico-químicos
- Determinación cuantitativa de rutina por HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Resolución).

### **3.8.1. EVALUACION DE CARACTERES ORGANOLÉPTICOS DEL JABÓN A BASE DEL EXTRACTO DE *Ruta graveolens* “RUDA”**

En cuanto a la evaluación de los caracteres organolépticos, se procedió según lo indicado en el punto 2.3.10.

Los análisis de las características organolépticas realizadas fueron:

- Determinación del aspecto físico, se procedió según lo indicado en el punto 2.3.10.1
- Determinación de color, se procedió según lo indicado en el punto 2.3.10.2
- Determinación de olor, se procedió según lo indicado en el punto 2.3.10.3

Durante el tiempo que duro todo el estudio (90 días) el producto no presento cambios significativos, los resultados fueron:

**Tabla N° 3.7.: Evaluación Organoléptica**

	<b>BLANCO</b>	<b>LOTE 1</b>	<b>LOTE 2</b>	<b>LOTE 3</b>
<b>ASPECTO FÍSICO</b>	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
<b>COLOR</b>	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
<b>OLOR</b>	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

Como se puede observar en la Tabla N° 3.7 los resultados organolépticos fueron reportados como conformes en los 03 lotes cumpliendo con las especificaciones tecnicas establecidas para el producto (como se muestra en la figura 3.11).



Fig.3.11: Comparación entre Contramuestra (Izquierda)  
y la Muestra a Analizar (Derecha)

### **3.8.2. EVALUACION CROMATOGRAFICA DEL JABÓN A BASE DEL EXTRACTO DE *Ruta graveolens* “RUDA”**

En cuanto a la evaluación cromatografica, se procedió según lo indicado en el punto 2.3.8.

Se realizó la evaluación cromatográfica para el Lote “0” o Blanco, sin encontrarse ningún pico en el tiempo de retención de la rutina.

**Tabla N° 3.8.: Evaluación Cromatográfica – Lote 1**

N° Análisis	Tiempo de análisis (días)	Tiempo de Retención	Area	Concentración (ppm)	Promedio	DS	%RSD
1	0	5.290	78096	4.30	4.30	0.02	0.56
		5.343	78566	4.33			
		5.277	77854	4.28			
2	15	5.250	60922	3.16	3.16	0.00	0.12
		5.230	60898	3.16			
		5.283	60814	3.15			
3	30	5.267	52210	2.58	2.57	0.01	0.57
		5.200	51878	2.56			
		5.180	51790	2.56			
4	45	5.330	44541	2.08	2.07	0.03	1.33
		5.227	43913	2.03			
		5.193	44700	2.09			
5	60	5.27	39705	1.76	1.76	0.00	0.21
		5.200	39742	1.76			
		5.227	39816	1.76			
6	75	5.227	38908	1.70	1.69	0.02	0.92
		5.310	38447	1.67			
		5.320	38602	1.68			
7	90	5.250	35771	1.50	1.50	0.01	0.35
		5.300	35761	1.50			
		5.237	35902	1.50			

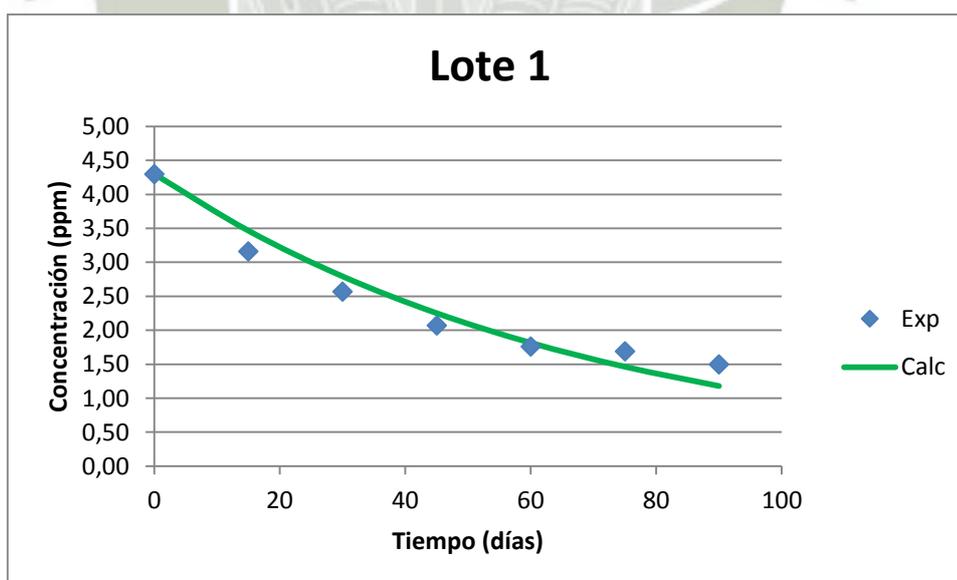


Fig. 3.12: Concentración de Rutina presente en el Lote 1

Como se observa la Fig. 3.12, se cumple una cinética de primer orden. Con una degradación notoria del principio activo rutina.

**Tabla N° 3.9.: Evaluación Cromatográfica – Lote 2**

N° Análisis	Tiempo de análisis (días)	Tiempo de Retención	Area	Concentración (ppm)	Promedio	DS	%RSD
1	0	5.303	77965	4.29	4.28	0.03	0.73
		5.317	78151	4.30			
		5.177	77257	4.24			
2	15	5.200	60968	3.16	3.17	0.03	0.81
		5.247	60659	3.14			
		5.180	61429	3.19			
3	30	5.277	53392	2.66	2.64	0.03	1.01
		5.303	53169	2.65			
		5.223	52609	2.61			
4	45	5.210	46576	2.21	2.16	0.04	1.89
		5.227	45668	2.15			
		5.227	45393	2.13			
5	60	5.200	41449	1.87	1.88	0.02	0.89
		5.303	41895	1.90			
		5.323	41462	1.87			
6	75	5.333	37779	1.63	1.59	0.03	1.97
		5.370	37187	1.59			
		5.320	36838	1.57			
7	90	5.257	35682	1.49	1.50	0.01	0.57
		5.150	35799	1.50			
		5.327	35938	1.51			

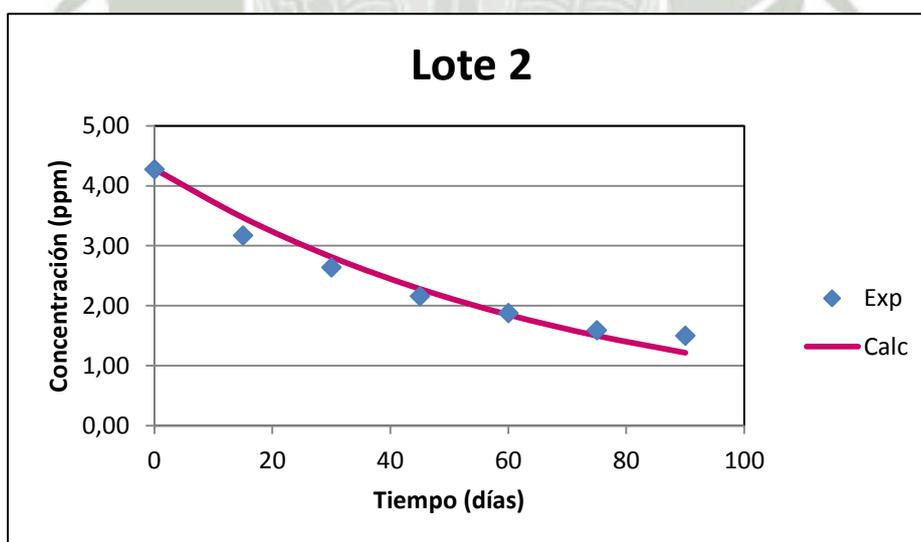


Fig. 3.13: Concentración de Rutina presente en el Lote 2

Como se observa la Fig. 3.13, se cumple una cinética de primer orden. Con una degradación notoria del principio activo rutina.

**Tabla N° 3.10.: Evaluación Cromatográfica – Lote 3**

N° Análisis	Tiempo de análisis (días)	Tiempo de Retención	Area	Concentración (ppm)	Promedio	DS	%RSD
1	0	5.347	78142	4.30	4.28	0.03	0.70
		5.320	77327	4.25			
		5.290	78082	4.30			
2	15	5.260	60346	3.12	3.13	0.01	0.31
		5.277	60534	3.13			
		5.333	60637	3.14			
3	30	5.160	50301	2.46	2.50	0.03	1.34
		5.163	51121	2.51			
		5.177	51227	2.52			
4	45	5.230	44806	2.09	2.11	0.01	0.64
		5.337	45206	2.12			
		5.213	44953	2.10			
5	60	5.207	39387	1.73	1.72	0.03	1.88
		5.170	38661	1.69			
		5.190	39594	1.75			
6	75	5.250	36426	1.54	1.53	0.03	1.82
		5.233	35906	1.50			
		5.293	36740	1.56			
7	90	5.407	35388	1.47	1.48	0.01	0.51
		5.253	35601	1.48			
		5.283	35560	1.48			

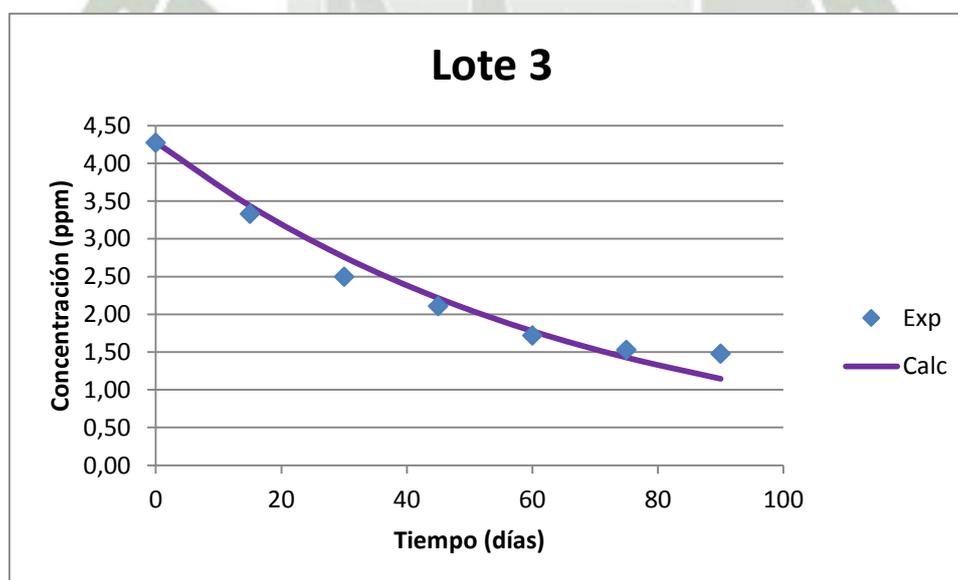


Fig. 3.14: Concentración de Rutina presente en el Lote 3

Como se observa la Fig. 3.14, se cumple una cinética de primer orden. Con una degradación notoria del principio activo rutina.

### **3.8.3 EVALUACIÓN DE LOS PARÁMETROS FÍSICO – QUÍMICOS DEL JABÓN A BASE DEL EXTRACTO DE *Ruta graveolens* “RUDA”**

En cuanto a la evaluación de los parámetros físico-químicos, se procedió según lo indicado en el punto 2.3.11, durante todo el estudio (90 días).

Los análisis físico-químicos realizados fueron:

- Determinación de peso, se procedió según lo indicado en el punto 2.3.11.1
- Determinación de humedad, se procedió según lo indicado en el punto 2.3.11.2
- Determinación de álcali libre, se procedió según lo indicado en el punto 2.3.11.3
- Determinación de cloruros, se procedió según lo indicado en el punto 2.3.11.4

Los resultados obtenidos de las evaluaciones físico – químicas son detallados a continuación en tablas para cada lote fabricado:



Tabla N° 3.11 Evaluación de los caracteres Físico-Químicos – Lote 1

N° Análisis	Tiempo de análisis (días)	Análisis											
		Peso (g)	Promedio	HUMEDAD (%)		ALCALÍ (%)		CLORUROS (%)					
				Resultados	Promedio	Gasto (ml)	Resultados	Promedio	Gasto (ml)	Resultados	Promedio		
1	0	21.30	21.29	10.92	10.80	0.7	0.056	0.056	6.1	0.714	0.710		
		21.27		10.74		0.7	0.056		6.1	0.714			
		21.31		10.73		0.7	0.056		6.0	0.702			
2	15	21.14	21.11	9.62	9.67	0.7	0.056	0.056	6.7	0.784	0.784		
		21.10		9.83		0.7	0.056		6.7	0.784			
		21.08		9.56		0.7	0.056		6.7	0.784			
3	30	20.85	20.72	9.18	9.03	0.7	0.056	0.056	6.8	0.796	0.796		
		20.64		9.16		0.7	0.056		6.8	0.796			
		20.66		8.76		0.7	0.056		6.8	0.796			
4	45	20.48	20.47	8.38	8.53	0.6	0.048	0.048	6.9	0.807	0.803		
		20.48		8.70		0.6	0.048		6.9	0.807			
		20.44		8.51		0.6	0.048		6.8	0.796			
5	60	20.31	20.22	8.38	8.34	0.6	0.048	0.048	7.0	0.819	0.815		
		20.10		8.25		0.6	0.048		7.0	0.819			
		20.25		8.38		0.6	0.048		6.9	0.807			
6	75	19.63	19.82	7.61	7.97	0.5	0.040	0.040	7.0	0.819	0.815		
		19.97		8.16		0.5	0.040		6.9	0.807			
		19.87		8.13		0.5	0.040		7.0	0.819			
7	90	19.42	19.28	7.31	7.44	0.4	0.032	0.032	7.0	0.819	0.819		
		19.55		7.53		0.3	0.024		7.0	0.819			
		18.88		7.48		0.4	0.032		7.0	0.819			

- **Relación Humedad – Cloruros:**

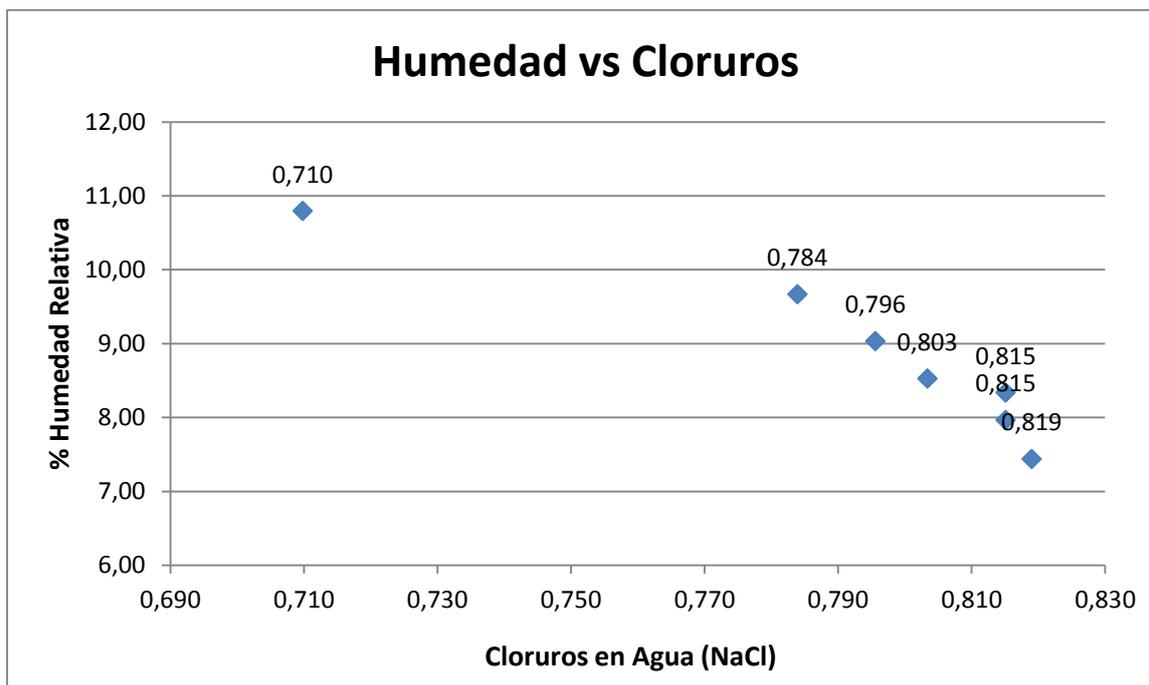


Fig. 3.15: Relación Humedad Vs. Cloruros para el Lote 1

Podemos ver que al tener la relación de Humedad vs. Cloruros, es notoria la pérdida de Humedad en los jabones, y el incremento de Cloruros en Agua.

Podríamos decir entonces, que:

A > HUMEDAD RELATIVA < % CLORUROS EN AGUA  
A < HUMEDAD RELATIVA > % CLORUROS EN AGUA

Tabla N° 3.12 Evaluación de los caracteres Físico-Químicos – Lote 2

N° Análisis	Tiempo de análisis (días)	Análisis														
		Peso (g)	Promedio	HUMEDAD (%)			ALCALÍ (%)			CLORUROS (%)						
				Resultados	Promedio	Gasto (ml)	Resultados	Promedio	Gasto (ml)	Resultados	Promedio	Gasto (ml)				
<b>1</b>	<b>0</b>	21.19	21.17	10.63	10.61	0.70	0.056	0.702	0.702	6.00	0.702	0.702	0.702	0.702	0.702	
		21.10		10.63		0.70		0.056								0.702
		21.21		10.58		0.70		0.056								0.702
<b>2</b>	<b>15</b>	21.09	20.94	9.94	9.57	0.70	0.056	0.784	0.772	6.60	0.772	0.772	0.772	0.776	0.776	
		20.87		9.32		0.70		0.056								0.784
		20.85		9.45		0.70		0.056								0.784
<b>3</b>	<b>30</b>	20.63	20.60	8.82	8.93	0.70	0.056	0.784	0.784	6.70	0.784	0.784	0.796	0.788	0.788	
		20.61		9.03		0.70		0.056								0.784
		20.55		8.94		0.70		0.056								0.784
<b>4</b>	<b>45</b>	20.33	20.33	8.59	8.62	0.60	0.048	0.796	0.807	6.80	0.807	0.807	0.807	0.803	0.803	
		20.33		8.71		0.60		0.048								0.807
		20.32		8.56		0.60		0.048								0.807
<b>5</b>	<b>60</b>	20.03	20.10	8.50	8.36	0.50	0.040	0.807	0.819	6.90	0.807	0.807	0.819	0.811	0.811	
		20.16		8.34		0.60		0.048								0.807
		20.11		8.23		0.50		0.040								0.819
<b>6</b>	<b>75</b>	19.81	19.73	8.11	7.90	0.50	0.040	0.819	0.819	7.00	0.819	0.819	0.819	0.819	0.819	
		19.75		7.70		0.50		0.040								0.819
		19.62		7.89		0.50		0.040								0.819
<b>7</b>	<b>90</b>	18.82	19.13	7.42	7.34	0.40	0.032	0.819	0.819	7.00	0.819	0.819	0.819	0.819	0.819	
		19.40		7.05		0.40		0.032								0.819
		19.17		7.56		0.40		0.032								0.819

- **Relación Humedad – Cloruros:**

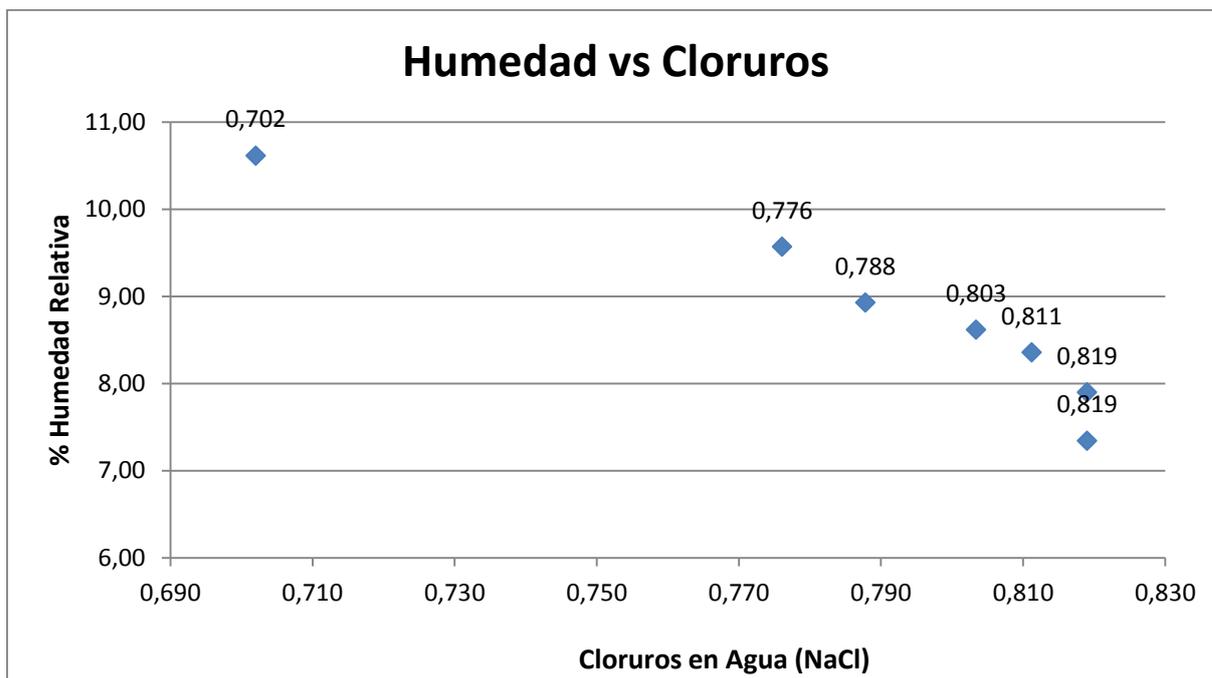


Fig. 3.16: Relación Humedad Vs. Cloruros para el Lote 2

Podemos ver que al tener la relación de Humedad vs. Cloruros, es notoria la pérdida de Humedad en los jabones, y el incremento de Cloruros en Agua.

Podríamos decir entonces, que:

A > HUMEDAD RELATIVA < % CLORUROS EN AGUA  
A < HUMEDAD RELATIVA > % CLORUROS EN AGUA

Tabla N° 3.13 Evaluación de los caracteres Físico-Químicos – Lote 3

N° Análisis	Tiempo de análisis (días)	Análisis														
		Peso (%)	Promedio	HUMEDAD (%)			ALCALÍ (%)			CLORUROS (%)						
				Resultados	Promedio	Gasto (ml)	Resultados	Promedio	Gasto (ml)	Resultados	Promedio	Gasto (ml)				
<b>1</b>	<b>0</b>	21.04	21.11	10.26	10.30	0.70	0.056	0.690	0.683	5.90	0.056	0.056	0.056	0.679	0.683	
		21.10		10.31		0.70		0.679								
		21.20		10.34		0.70		0.679								
<b>2</b>	<b>15</b>	20.74	20.79	9.73	9.43	0.70	0.056	0.772	0.761	6.60	0.056	0.056	0.056	0.749	0.761	
		20.83		9.36		0.70		0.761								
		20.81		9.20		0.70		0.749								
<b>3</b>	<b>30</b>	20.55	20.53	9.12	8.98	0.60	0.048	0.784	0.784	6.70	0.048	0.048	0.048	0.784	0.784	
		20.52		9.06		0.70		0.784								
		20.51		8.75		0.70		0.784								
<b>4</b>	<b>45</b>	20.33	20.34	8.54	8.58	0.60	0.048	0.807	0.800	6.90	0.048	0.048	0.048	0.796	0.800	
		20.32		8.57		0.60		0.796								
		20.38		8.63		0.60		0.796								
<b>5</b>	<b>60</b>	20.16	20.16	8.23	8.28	0.50	0.040	0.819	0.819	7.00	0.040	0.040	0.040	0.819	0.819	
		20.05		8.36		0.50		0.819								
		20.27		8.24		0.50		0.819								
<b>6</b>	<b>75</b>	19.58	19.69	8.10	7.96	0.50	0.040	0.819	0.819	7.00	0.040	0.040	0.040	0.819	0.819	
		19.60		8.18		0.50		0.819								
		19.88		7.60		0.50		0.819								
<b>7</b>	<b>90</b>	18.94	19.30	7.10	7.09	0.30	0.024	0.819	0.819	7.00	0.024	0.024	0.024	0.819	0.819	
		19.38		7.19		0.30		0.819								
		19.57		6.97		0.40		0.819								

- **Relación Humedad – Cloruros:**

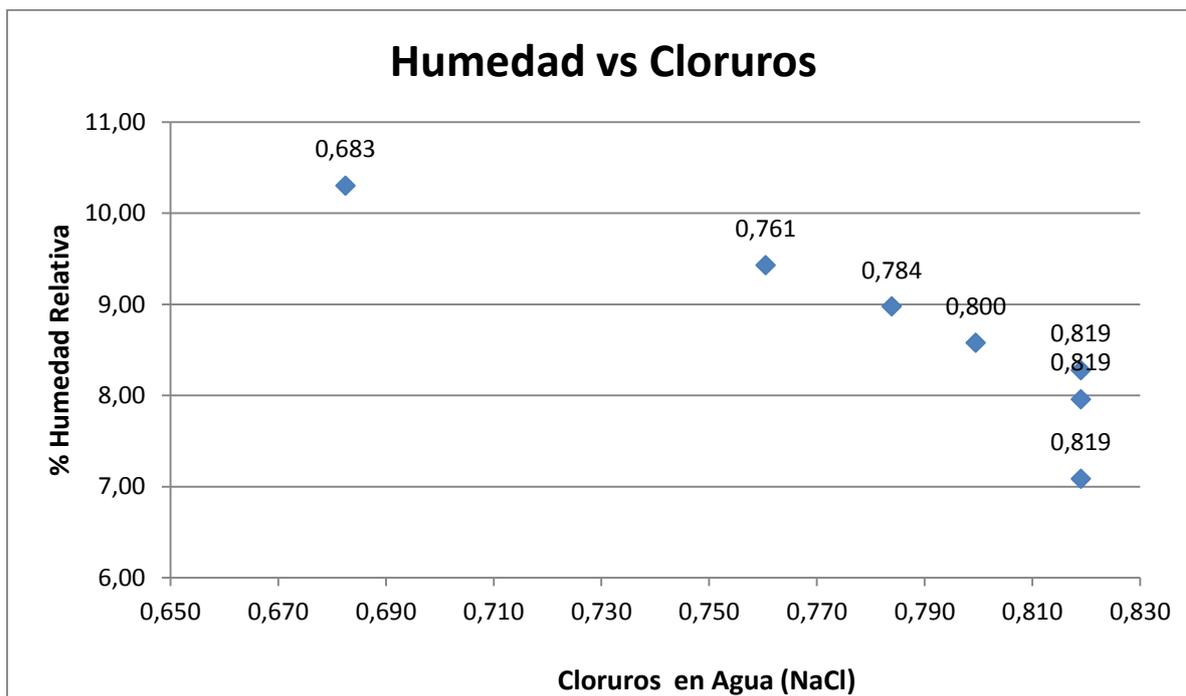


Fig. 3.17: Relación Humedad Vs. Cloruros para el Lote 3

Podemos ver que al tener la relación de humedad vs. cloruros, es notoria la pérdida de humedad en los jabones, y el incremento de cloruros en agua.

Podríamos decir entonces, que:

A > HUMEDAD RELATIVA < % CLORUROS EN AGUA  
A < HUMEDAD RELATIVA > % CLORUROS EN AGUA

### 3.9. OBTENCIÓN DE LA VIDA ÚTIL PROBABLE DEL JABÓN A BASE DE RUTINA A PARTIR DE *Ruta graveolens* “RUDA”

**Principio activo en estudio** : Jabón a base de rutina

**Lotes** : 1, 2 y 3

**Estabilidad** : Acelerada

**Tiempo de estudio** : 3 meses

**Tabla N° 3.14**

	Lote 1	Lote 2	Lote 3
<b>Resultado 1*</b>	1.50	1.49	1.47
<b>Resultado 2*</b>	1.50	1.50	1.48
<b>Resultado 3*</b>	1.49	1.44	1.48

\* Resultados obtenidos expresados en ppm (partes por millón), pasados 90 días de Estudio en condiciones de Temperatura a 40°C y una Humedad Relativa de 75%

#### ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.0008	2	0.0004	1.09090909	0.39437037	5.14325285
Dentro de los grupos	0.0022	6	0.00036667			
Total	0.003	8				

**Tabla N° 3.15**

#### Table of Means with 95.0 percent LSD intervals

	Count	Mean	Std. error		
			(pooled s)	Lower limit	Upper limit
<b>Lote 1</b>	3	1.49667	0.0110554	1.47754	1.5158
<b>Lote 2</b>	3	1.47667	0.0110554	1.45754	1.4958
<b>Lote 3</b>	3	1.47667	0.0110554	1.45754	1.4958
<b>Total</b>	9	1.48333			

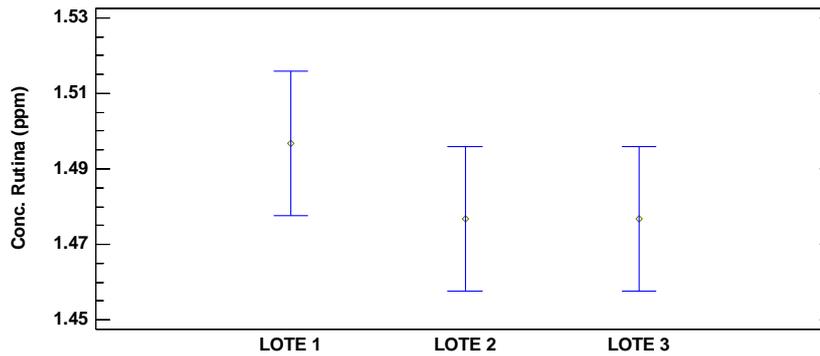


Fig. 3.18: Concentración de rutina a 40°C y 75% H.R. después de 90 días

De este análisis de varianza se puede concluir que en los tres lotes, por triplicado, la concentración de rutina no varía de manera significativa después de 90 días a 40° C y 75 % de humedad relativa (como se observa en la Fig. 3.18).

Sin embargo, la concentración inicial de rutina estuvo en un rango entre 4.30, 4.28 y 4.28 ppm para los lotes 1, 2 y 3, respectivamente.

Después de la prueba de Estabilidad Acelerada, se obtuvo 1.50, 1.48 y 1.48 ppm para los lotes 1, 2 y 3, respectivamente. Por lo que se aprecia que hubo una degradación significativa de rutina, lo que lleva a analizar la cinética de degradación de rutina en las condiciones establecidas.

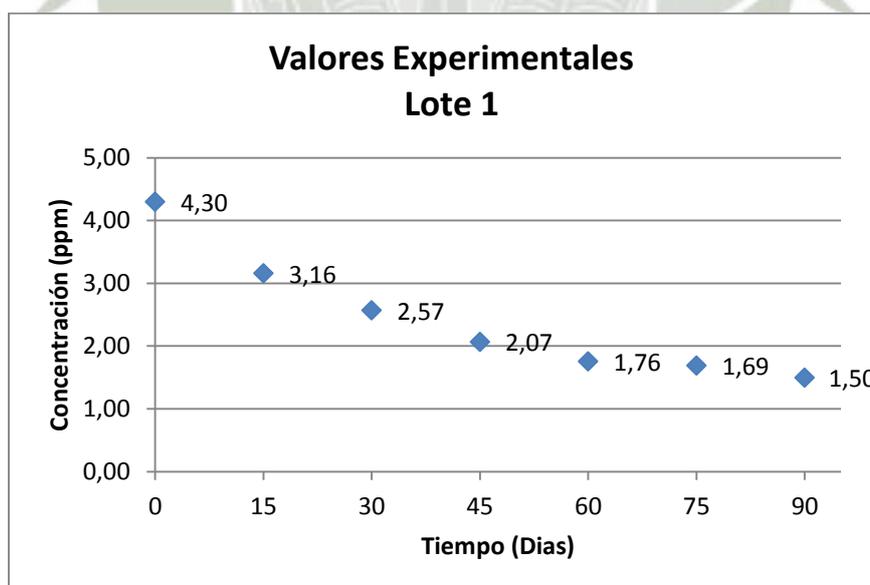


Fig. 3.19: Degradación de la concentración de Rutina para el Lote 1

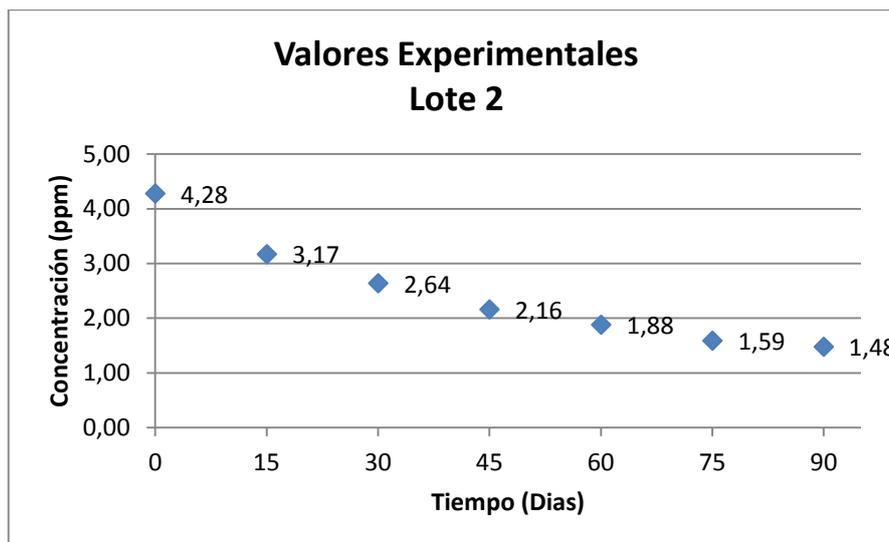


Fig. 3.20: Degradación de la concentración de Rutina para el Lote 2

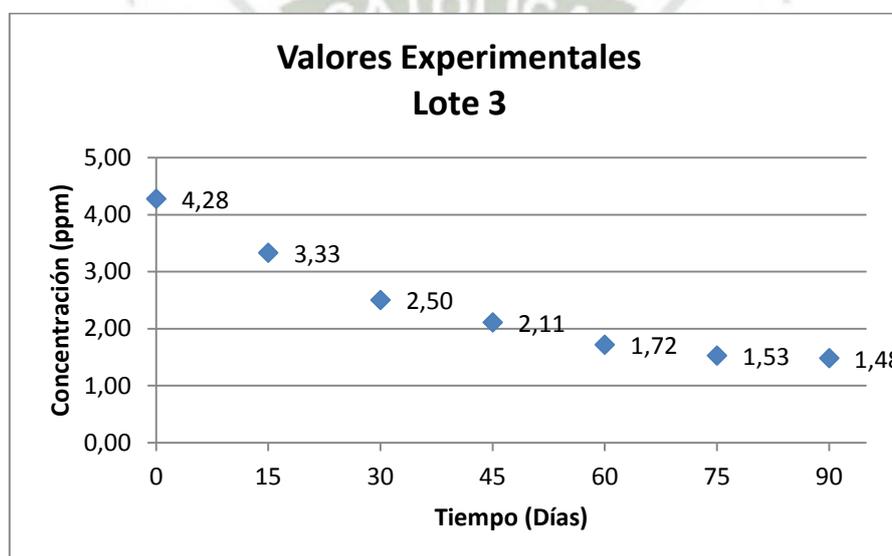


Fig. 3.21: Degradación de la concentración de Rutina para el Lote 3

### 3.9.1 Evaluación de la cinética de degradación de la rutina en los jabones

La degradación de un compuesto se puede analizar utilizando los modelos cinéticos de primer, segundo, tercer orden, etc. Usualmente, las especies se degradan siguiendo un modelo de primer orden que es el expresado en la siguiente expresión:

$$C = C_0 e^{-kt}$$

Donde:

Co: Concentración inicial del producto

C: Concentración remanente en el tiempo  $t$ .

E: Base de los logaritmos naturales, 2.71828...

K: Constante de degradación

T: Tiempo en el que se determinó la concentración C del producto.

Esta expresión es una función no lineal en la que se debe encontrar 2 incógnitas: El valor de  $k$  y el valor  $C_0$ . Para poder resolver esta ecuación se utilizó el método de regresión no lineal utilizando el comando SOLVER de Excel.

El análisis estadístico del análisis de regresión no lineal se ejecutó con el software solvstat, que es un complemento de Excel, el cual nos brinda lo siguiente:

**Tabla 3.16**

	<b>LOTE 1</b>	<b>LOTE 2</b>	<b>LOTE 3</b>
<b>k</b>	0.0144 +/- 0.0015	0.0139 +/- 0.0012	0.0146 +/- 0.0012
<b>C<sub>0</sub></b>	4.30 +/- 0.21	4.28 +/- 0.17	4.28 +/- 0.17
<b>R<sup>2</sup></b>	0.9579	0.9717	0.9744
<b>s</b>	0.2585	0.2068	0.2008

<b>k 1</b>	0.0144
<b>k 2</b>	0.0139
<b>k 3</b>	0.0146
<b>k Promedio</b>	0.0143

Graficando los datos de la tabla se observa la relación no lineal de la concentración respecto al tiempo, lo que se evalúa por el Método de Regresión No Lineal.

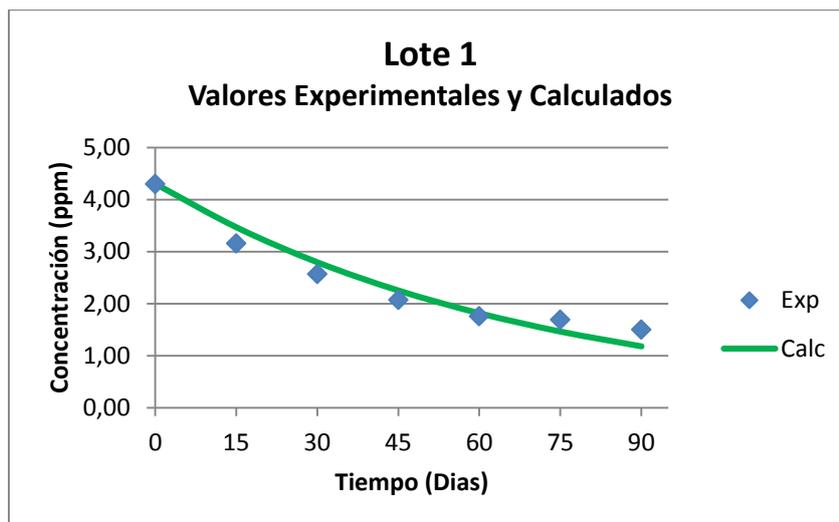


Fig. 3.22: Degradación de rutina Lote 1

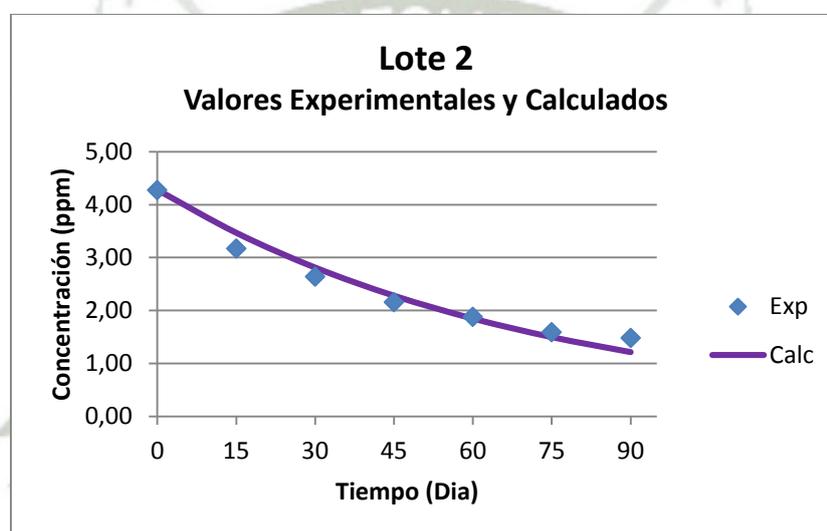


Fig. 3.23: Degradación de rutina Lote 2

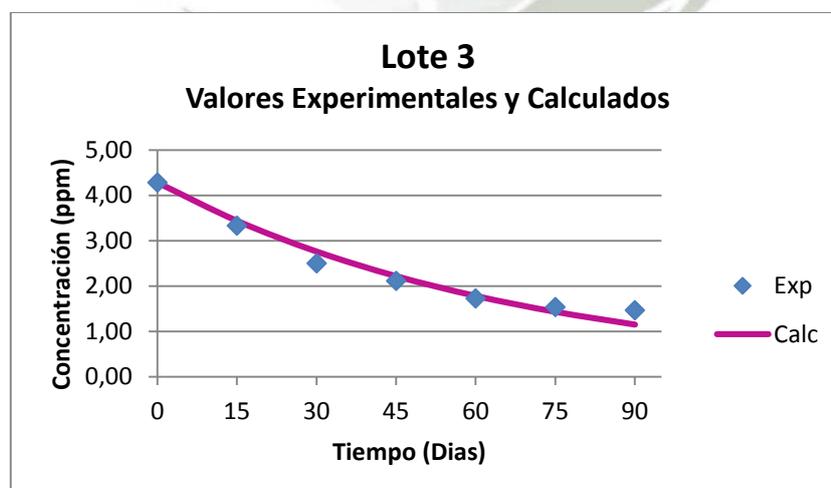


Fig. 3.24: Degradación de rutina Lote 3

De la Tabla N° 3.16 y Figuras 3.22, 3.23 y 3.24 se observa:

1. La degradación de la rutina sigue un modelo de primer orden pues los resultados calculados se asemejan a los resultados experimentales lo que se corrobora con el coeficiente de regresión no lineal cercano a 1.
2. La constante de degradación obtenida ha sido de  $0.0144 \text{ día}^{-1}$ ,  $0.0139$  y  $0.0146$  para los lotes 1, 2 y 3, respectivamente, obteniendo un promedio de  $k = 0.0143 \text{ días}^{-1}$ .
3. Esto nos indica una marcada degradación de la Rutina después de 90 días a  $40^{\circ}\text{C}$  y 75% HR



## CONCLUSIONES

- i. Se obtuvo un extracto metanólico de *Ruta graveolens* “Ruda”, por el método de percolación, identificándose por Cromatografía de Capa Fina y Cromatografía de Líquida de Alta Eficiencia, rutina como su principio activo.
- ii. Se formuló y elaboró satisfactoriamente la forma farmacéutica esperada (jabones), presentando en su composición el principio activo de la *Ruta graveolens* “Ruda”.
- iii. Se prepararon tres lotes de jabones conteniendo “Rutina”, los cuales se analizaron por triplicado y después de 90 días a 40°C y 75% de Humedad Relativa, los tres lotes mostraron similar comportamiento en cuanto a la degradación de “Rutina”.
- iv. Se diseñó y elaboró un estudio de estabilidad para la forma farmacéutica (jabones). Luego de someterlas al mismo, se pudo evidenciar la disminución de la concentración del principio activo “Rutina”, a la de la concentración inicial.
- v. La Rutina se degrada siguiendo un modelo de Primer Orden con una constante de degradación promedio de:  $0.0143 \text{ días}^{-1}$ .

## SUGERENCIAS

Para un estudio posterior, se puede considerar utilizar otro proceso de extracción, donde se pueda obtener una mayor concentración de principio activo que pueda ser utilizado en esta forma farmacéutica (Jabones).

Realizar estudios de estabilidad a largo plazo, que confirmen si las características originales en la elaboración de cualquier producto farmacéutico, se mantiene al transcurrir un período determinado en condiciones normales de almacenamiento.

Ejecutar estudios en productos presentes en el mercado que contengan “Rutina” en su composición dado que por los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación se ve que existe degradación de principio activo.

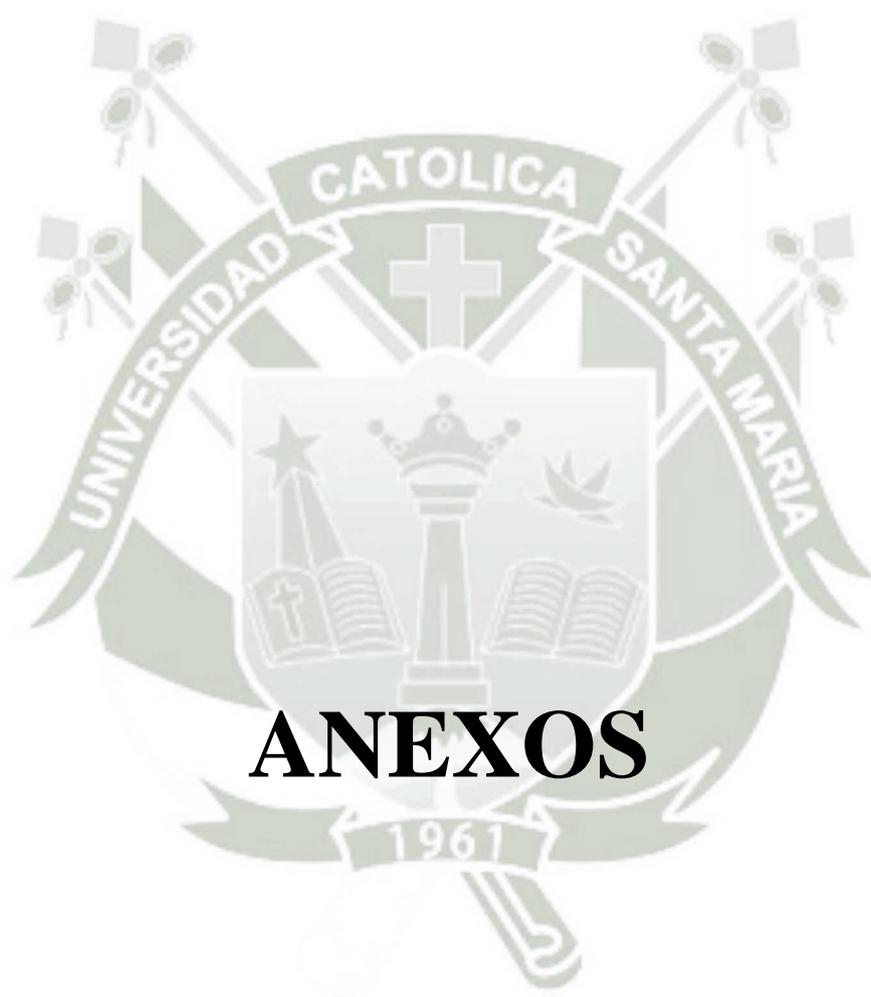
Es importante realizar estudios de estabilidad a corto plazo a productos tanto farmacéuticos como cosméticos; para predecir el tiempo de vida útil de los mismos.

Enfatizar en la importancia de realizar estudios de estabilidad a productos farmacéuticos y cosméticos para mantener y/o mejorar la calidad que se merece y exige el consumidor.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AngelM<sup>a</sup> Villar del Fresno., Farmacognosia General, Síntesis Editorial, 1999 Volumen II.
2. Claudia Kuklinski., Farmacognosia. Estudio de las Drogas y Sustancias Medicamentosas de Origen Natural, Ediciones Omega, S.A. 2000.
3. NikolaiSharapin., Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterapéuticos, Primera Edición, Convenio Andrés Bello, 2000.
4. Alan R. Toogood., Enciclopedia de la Propagación de Plantas, Primera Edición, Blume (Naturart); 2000.
5. Oscar Alberto Quattrocchi. Sara Inés Abelaira de Andrizzi. Raúl Felipe Laba., Introducción a la HPLC: Aplicación y Práctica, Artes Graficas Farro, 1992.
6. Fried B., Sherma J., Thin-Layer Chromatography, Fourth Edition, Marcel Dekker Inc., USA, 1999.
7. Veronika Meyer., Practical High-Performance Liquid Chromatography, Fourth Edition, Wiley, Germany, 2004.
8. Elke Hahn Deinstrop., Applied Thin-Layer Chromatography, Second Edition, JhonWiley-VCH, Germany, 2007.
9. Gillian McMahon ., Analytical Instrumentation, A Guide to Laboratory Portable and Miniaturized Instuments, First Edition, Jhon Wiley & Sans, 2007.
10. AshutoshKar., Pharmaceutical Drug Analysis, Second Edition, New Age International Publishers, New Delhi, 2005
11. AmershamBiosciences, Reversed Phase Chromatography, Edition AA, United Kingdom, 1999.
12. Alton E. Bailey, Industrial oil and fat products, Second Edition, 1961.
13. John V. Simmons., Cosméticos: Formulación, Preparación y Fabricación, Primera Edición, A. Madrid Vicente, Editor 2000.
14. Q.F. Consuelo Rivera Mendoza., Estudios de Estabilidad de Productos Farmacéuticos, Latfar International Consulting, 2012.
15. Dr. Emiro Khury.,Estudios de Estabilidad de Productos Cosméticos, Latfar International Consulting, 2009.
16. Dra. Vania Leite., Estudios de Estabilidad de Productos Cosméticos, Latfar International Consulting, 2010.

17. Ministerio de Salud., Directiva Técnica de Estabilidad, MINSA, 2009
18. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria – Anvisa, Brasil. Guía de Estabilidad de Productos Cosméticos. Serie Calidad en Cosméticos, Volumen 1, Mayo 2005.
19. Edgar Javier Rodríguez Calzado., Estudios de Estabilidad de Medicamentos y su Procesamiento Estadístico, Latfar International Consulting, 2009.
20. Lic. Javier Rodríguez, Análisis Estadístico en Estabilidades de Medicamentos, Latfar International Consulting, 2012.
21. Regulaciones sobre Pruebas de Estabilidad en la Comunidad Económica Europea, 1991.
22. Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substance in conventional dosage forms. Expert committee on specifications for pharmaceutical preparations, Thirty-four Report. WHO Technical Report Series N° 863-1996 Ginebra, Suiza.
23. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Fortieth Report. WHO Technical Report Series, N° 937, 2006.
24. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirty-seven Report. WHO Technical Report Series, N° 908, 2003.
25. ICH Q1A (R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products, February 2003.
26. ICH Q1B: Stability Testing of New Drug Substances and Product, November 2006.
27. ICH Q1C: Stability Testing of New Dosage Forms, November 2006.
28. ICH Q1D: Bracketing and Matrixing Design for Stability Testing of New Drug Substance and Products, February 2002.
29. ICH Q1E: Evaluation for Stability Data, February 2003.
30. Ramón Salazar Macian., Cualificación y Validación: Elementos Básicos de la Calidad y Productividad, Barcelona 2007.
31. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria., Validación de Métodos Analíticos, Edición 2001.
32. James N. Miller y Jane C., Estadística y Quimiometría para Química Analítica, Cuarta Edición, Pearson Educación, 2002.



# ANEXOS

ANEXO 1

TABLA DISTRIBUCIÓN F DE SNEDECOR ( $p = 0.95$ )

$n_2$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	161'4	199'5	215'7	224'6	230'2	234'0	236'8	238'9	240'5	241'9	243'0	243'9	244'7	245'4
2	18'51	19'00	19'16	19'25	19'30	19'33	19'35	19'37	19'38	19'40	19'40	19'41	19'42	19'42
3	10'13	9'552	9'277	9'117	9'013	8'941	8'887	8'845	8'812	8'785	8'763	8'745	8'729	8'715
4	7'709	6'944	6'591	6'388	6'256	6'163	6'094	6'041	5'999	5'964	5'936	5'912	5'891	5'873
5	6'608	5'786	5'409	5'192	5'050	4'950	4'876	4'818	4'772	4'735	4'704	4'678	4'655	4'636
6	5'987	5'143	4'757	4'534	4'387	4'284	4'207	4'147	4'099	4'060	4'027	4'000	3'976	3'956
7	5'591	4'737	4'347	4'120	3'972	3'866	3'787	3'726	3'677	3'637	3'603	3'575	3'550	3'529
8	5'318	4'459	4'066	3'838	3'688	3'581	3'500	3'438	3'388	3'347	3'313	3'284	3'259	3'237
9	5'117	4'256	3'863	3'633	3'482	3'374	3'293	3'230	3'179	3'137	3'102	3'073	3'048	3'025
10	4'965	4'103	3'708	3'478	3'326	3'217	3'135	3'072	3'020	2'978	2'943	2'913	2'887	2'865
11	4'844	3'982	3'587	3'357	3'204	3'095	3'012	2'948	2'896	2'854	2'818	2'788	2'761	2'739
12	4'747	3'885	3'490	3'259	3'106	2'996	2'913	2'849	2'796	2'753	2'717	2'687	2'660	2'637
13	4'667	3'806	3'411	3'179	3'025	2'915	2'832	2'767	2'714	2'671	2'635	2'604	2'577	2'554
14	4'600	3'739	3'344	3'112	2'958	2'848	2'764	2'699	2'646	2'602	2'565	2'534	2'507	2'484
15	4'543	3'682	3'287	3'056	2'901	2'790	2'707	2'641	2'588	2'544	2'507	2'475	2'448	2'424
16	4'494	3'634	3'239	3'007	2'852	2'741	2'657	2'591	2'538	2'494	2'456	2'425	2'397	2'373
17	4'451	3'592	3'197	2'965	2'810	2'699	2'614	2'548	2'494	2'450	2'413	2'381	2'353	2'329
18	4'414	3'555	3'160	2'928	2'773	2'661	2'577	2'510	2'456	2'412	2'374	2'342	2'314	2'290
19	4'381	3'522	3'127	2'895	2'740	2'628	2'544	2'477	2'423	2'378	2'340	2'308	2'280	2'256
20	4'351	3'493	3'098	2'866	2'711	2'599	2'514	2'447	2'393	2'348	2'310	2'278	2'250	2'225
21	4'325	3'467	3'072	2'840	2'685	2'573	2'488	2'420	2'366	2'321	2'283	2'250	2'222	2'197
22	4'301	3'443	3'049	2'817	2'661	2'549	2'464	2'397	2'342	2'297	2'259	2'226	2'198	2'173
23	4'279	3'422	3'028	2'796	2'640	2'528	2'442	2'375	2'320	2'275	2'236	2'204	2'175	2'150
24	4'260	3'403	3'009	2'776	2'621	2'508	2'423	2'355	2'300	2'255	2'216	2'183	2'155	2'130
25	4'242	3'385	2'991	2'759	2'603	2'490	2'405	2'337	2'282	2'236	2'198	2'165	2'136	2'111
26	4'225	3'369	2'975	2'743	2'587	2'474	2'388	2'321	2'265	2'220	2'181	2'148	2'119	2'094
27	4'210	3'354	2'960	2'728	2'572	2'459	2'373	2'305	2'250	2'204	2'166	2'132	2'103	2'078
28	4'196	3'340	2'947	2'714	2'558	2'445	2'359	2'291	2'236	2'190	2'151	2'118	2'089	2'064
29	4'183	3'328	2'934	2'701	2'545	2'432	2'346	2'278	2'223	2'177	2'138	2'104	2'075	2'050
30	4'171	3'316	2'922	2'690	2'534	2'421	2'334	2'266	2'211	2'165	2'126	2'092	2'063	2'037
35	4'121	3'267	2'874	2'641	2'485	2'372	2'285	2'217	2'161	2'114	2'075	2'041	2'012	1'986
40	4'085	3'232	2'839	2'606	2'449	2'336	2'249	2'180	2'124	2'077	2'038	2'003	1'974	1'948
50	4'034	3'183	2'790	2'557	2'400	2'286	2'199	2'130	2'073	2'026	1'986	1'952	1'921	1'895
60	4'001	3'150	2'758	2'525	2'368	2'254	2'167	2'097	2'040	1'993	1'952	1'917	1'887	1'860
70	3'978	3'128	2'736	2'503	2'346	2'231	2'143	2'074	2'017	1'969	1'928	1'893	1'863	1'836
80	3'960	3'111	2'719	2'486	2'329	2'214	2'126	2'056	1'999	1'951	1'910	1'875	1'845	1'817
90	3'947	3'098	2'706	2'473	2'316	2'201	2'113	2'043	1'986	1'938	1'897	1'861	1'830	1'803
100	3'936	3'087	2'696	2'463	2'305	2'191	2'103	2'032	1'975	1'927	1'886	1'850	1'819	1'792
120	3'920	3'072	2'680	2'447	2'290	2'175	2'087	2'016	1'959	1'910	1'869	1'834	1'803	1'775
$\infty$	3'843	2'998	2'607	2'374	2'216	2'100	2'011	1'940	1'882	1'833	1'791	1'754	1'722	1'694

## ANEXO 2

## PREPARACIÓN DE SOLUCIONES

SOLUCIÓN ÁCIDO CLORHÍDRICO 0.1N

*Calculando volumen a medir para preparar solución de Acido Clorhídrico 0.1N*

- PM HCl = 36.5 g
- Densidad = 1.19 g/ml (d=m/v)

$$36.5 \text{ g} \text{ ---- } 1000 \text{ ml} \text{ ---- } 1\text{N}$$

$$X \text{ ---- } 1000 \text{ ml} \text{ ---- } 0.1\text{N}$$

$$X = 3.65 \text{ g}$$

$$V = 3.65 \text{ g} / 1.19 \text{ g/ml}$$

$$V = 3.067 \text{ ml}$$

$$3.067 \text{ ml} \text{ ---- } 37 \%$$

$$X \text{ ---- } 100 \%$$

$$X = 8.28 \text{ ml} = 8.3 \text{ ml}$$

***Preparación***

Medir 8.3 ml de Acido Clorhídrico al 37% en una fiola de 1000 ml, aforar con agua destilada hervida fría y homogenizar.

***Factor de corrección***

Pesar 0.2 g de Carbonato de Sodio previamente deseado a 100-105°C durante 2 o 3 horas, en un matraz disolver el Carbonato de Sodio con 100 ml de agua destilada fría, agregar 3 gotas de indicador anaranjado de metilo al 0.1 % y valorar con la solución de Acido Clorhídrico 0.1N preparada hasta virar de amarillo ligero a rojo.

**Calculando Gasto Teórico**

- PM  $\text{Na}_2\text{CO}_3 = 105.99/2 = 52.995$

$$52.995 \text{ g} \text{ ----- } 1000 \text{ ml} \text{ ----- } 1\text{N}$$

$$0.2 \text{ g} \text{ ----- } X \text{ ----- } 0.1\text{N}$$

$$X = 37.73 \text{ ml}$$

**Calculando factor de corrección**

$$\text{Factor de Corrección} = \frac{\text{Gasto Teórico}}{\text{Gasto Práctico}}$$

Gasto Práctico

**Calculando Normalidad Exacta**

$$\text{Normalidad Exacta} = \text{Normalidad Solución} \times \text{Factor de Corrección}$$

**SOLUCIÓN DE FENOLFTALEÍNA AL 0.7%**

**Preparación**

Pesar 0.7g de Fenolftaleína, agregar alcohol etílico absoluto y trasvasar a una fiola de 100ml, aforar con alcohol etílico absoluto y homogenizar.

**SOLUCIÓN HIDRÓXIDO DE SODIO 0.1N**

**Calculando la cantidad de soluto para preparar la solución de Hidróxido de Sodio 0.1N**

- PM  $\text{NaOH} = 40 \text{ g}$

$$40 \text{ g} \text{ ----- } 1000 \text{ ml} \text{ ----- } 1\text{N}$$

$$X \text{ ----- } 1000 \text{ ml} \text{ ----- } 0.1\text{N}$$

$$X = 4.0 \text{ g}$$

***Preparación***

Pesar 4.0 g de Hidróxido de Sodio, colocar en un vaso precipitado de 250 ml disolver con agua destilada fría, llevar a una fiola de 1000 ml, aforar con agua destilada fría y homogenizar.

***Factor de corrección***

Pesar 0.2 g de Biftalato de Potasio previamente deseado a una temperatura de 100-105°C durante 2 o 3 horas, en un matraz disolver el Biftalato de Potasio con 100 ml de agua destilada fría, agregar 3 gotas de indicador de Fenolftaleína al 0.7 % y valorar con la solución de Hidróxido de Sodio 0.1N preparada hasta virar de incoloro a rosado tenue.

***Calculando Gasto Teórico***

- PM  $\text{KHC}_8\text{H}_4\text{O}_8 = 204.30 \text{ g}$

$$204.30 \text{ g} \text{ ----- } 1000 \text{ ml} \text{ ----- } 1\text{N}$$

$$0.2 \text{ g} \text{ ----- } X \text{ ----- } 0.1\text{N}$$

$$X = 9.78 \text{ ml}$$

***Calculando factor de corrección***

$$\text{Factor de Corrección} = \frac{\text{Gasto Teórico}}{\text{Gasto Práctico}}$$

***Calculando Normalidad Exacta***

$$\text{Normalidad Exacta} = \text{Normalidad Solución} \times \text{Factor de Corrección}$$

**SOLUCIÓN DE NITRATO DE MAGNESIO AL 20%*****Preparación***

Pesar 200g de Nitrato de Magnesio, agregar agua destilada fría y trasvasar a una fiola de 1000ml, aforar con agua destilada fría y homogenizar.

### SOLUCIÓN DE ÁCIDO NÍTRICO AL 5%

#### *Preparación*

Medir 5ml de Acido Nítrico en una fiola de 100ml, aforar con agua destilada fría y homogenizar.

### SOLUCIÓN INDICADORA DE CROMATO DE POTASIO AL 10%

#### *Preparación*

Pesar 20g de Cromato de Potasio, agregar agua destilada fría y trasvasar a una fiola de 250ml, aforar con agua destilada fría y homogenizar.

### SOLUCIÓN DE NITRATO DE PLATA 0.1N

*Calculando la cantidad de soluto para preparar la solución de Nitrato de Plata 0.1N*

- PM  $\text{AgNO}_3 = 169.870 \text{ g}$

$$169.87 \text{ g} \text{ ---- } 1000 \text{ ml} \text{ ---- } 1\text{N}$$

$$X \text{ ---- } 1000 \text{ ml} \text{ ---- } 0.1\text{N}$$

$$X = 16.98 \text{ g}$$

#### *Preparación*

Pesar 16.98 g de Nitrato de Plata colocar en un vaso precipitado de 250 ml y disolver con agua destilada fría, llevar a una fiola de 1000 ml, aforar con agua destilada fría y homogenizar.

#### *Factor de corrección*

Pesar 0.2 g de Cloruro de Sodio previamente deseado a una temperatura de 100-105°C durante 2 o 3 horas, y en un matraz disolver con 100 ml de agua destilada fría, agregar 3 gotas de indicador Cromato de Potasio al 10 % y valorar con la solución de Nitrato de Plata 0.1N preparada hasta cambio de coloración y la formación de precipitado.

***Calculando Gasto Teórico***

- PM ClNa = 58.5 g

$$58.5 \text{ g} \text{ ----- } 1000 \text{ ml} \text{ ----- } 1\text{N}$$

$$0.2 \text{ g} \text{ ----- } X \text{ ----- } 0.1\text{N}$$

$$X = 34.18 \text{ ml}$$

***Calculando factor de corrección***

$$\text{Factor de Corrección} = \frac{\text{Gasto Teórico}}{\text{Gasto Práctico}}$$

***Calculando Normalidad Exacta***

$$\text{Normalidad Exacta} = \text{Normalidad Solución} \times \text{Factor de Corrección}$$



ANEXO 3

RÓTULOS – LOTE 1

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L1
Fecha de fabricación	26/12/2011
Condiciones de Almacenamiento	40+/-2°C - 75 +/-5% HR
Fecha de Control	10/01/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L1
Fecha de fabricación	26/12/2011
<b>CONTRAMUESTRA</b>	
Fecha de Control	10/01/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L1
Fecha de fabricación	26/12/2011
Condiciones de Almacenamiento	40+/-2°C - 75 +/-5% HR
Fecha de Control	25/01/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L1
Fecha de fabricación	26/12/2011
<b>CONTRAMUESTRA</b>	
Fecha de Control	25/01/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L1
Fecha de fabricación	26/12/2011
Condiciones de Almacenamiento	40+/-2°C - 75 +/-5% HR
Fecha de Control	09/02/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L1
Fecha de fabricación	26/12/2011
<b>CONTRAMUESTRA</b>	
Fecha de Control	09/02/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L1
Fecha de fabricación	26/12/2011
Condiciones de Almacenamiento	40+/-2°C - 75 +/-5% HR
Fecha de Control	24/02/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L1
Fecha de fabricación	26/12/2011
<b>CONTRAMUESTRA</b>	
Fecha de Control	24/02/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L1
Fecha de fabricación	26/12/2011
Condiciones de Almacenamiento	40+/-2°C - 75 +/-5% HR
Fecha de Control	10/03/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L1
Fecha de fabricación	26/12/2011
<b>CONTRAMUESTRA</b>	
Fecha de Control	10/03/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L1
Fecha de fabricación	26/12/2011
Condiciones de Almacenamiento	40+/-2°C - 75 +/-5% HR
Fecha de Control	25/03/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L1
Fecha de fabricación	26/12/2011
<b>CONTRAMUESTRA</b>	
Fecha de Control	25/03/2012

## RÓTULOS – LOTE 2

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L2
Fecha de fabricación	26/12/2011
Condiciones de Almacenamiento	40+/-2°C - 75 +/-5% HR
Fecha de Control	10/01/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L2
Fecha de fabricación	26/12/2011
<b>CONTRAMUESTRA</b>	
Fecha de Control	10/01/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L2
Fecha de fabricación	26/12/2011
Condiciones de Almacenamiento	40+/-2°C - 75 +/-5% HR
Fecha de Control	25/01/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L2
Fecha de fabricación	26/12/2011
<b>CONTRAMUESTRA</b>	
Fecha de Control	25/01/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L2
Fecha de fabricación	26/12/2011
Condiciones de Almacenamiento	40+/-2°C - 75 +/-5% HR
Fecha de Control	09/02/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L2
Fecha de fabricación	26/12/2011
<b>CONTRAMUESTRA</b>	
Fecha de Control	09/02/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L2
Fecha de fabricación	26/12/2011
Condiciones de Almacenamiento	40+/-2°C - 75 +/-5% HR
Fecha de Control	24/02/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L2
Fecha de fabricación	26/12/2011
<b>CONTRAMUESTRA</b>	
Fecha de Control	24/02/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L2
Fecha de fabricación	26/12/2011
Condiciones de Almacenamiento	40+/-2°C - 75 +/-5% HR
Fecha de Control	10/03/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L2
Fecha de fabricación	26/12/2011
<b>CONTRAMUESTRA</b>	
Fecha de Control	10/03/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L2
Fecha de fabricación	26/12/2011
Condiciones de Almacenamiento	40+/-2°C - 75 +/-5% HR
Fecha de Control	25/03/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L2
Fecha de fabricación	26/12/2011
<b>CONTRAMUESTRA</b>	
Fecha de Control	25/03/2012



### RÓTULOS – LOTE 3

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L3
Fecha de fabricación	26/12/2011
Condiciones de Almacenamiento	40+/-2°C - 75 +/-5% HR
Fecha de Control	10/01/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L3
Fecha de fabricación	26/12/2011
<b>CONTRAMUESTRA</b>	
Fecha de Control	10/01/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L3
Fecha de fabricación	26/12/2011
Condiciones de Almacenamiento	40+/-2°C - 75 +/-5% HR
Fecha de Control	25/01/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L3
Fecha de fabricación	26/12/2011
<b>CONTRAMUESTRA</b>	
Fecha de Control	25/01/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L3
Fecha de fabricación	26/12/2011
Condiciones de Almacenamiento	40+/-2°C - 75 +/-5% HR
Fecha de Control	09/02/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L3
Fecha de fabricación	26/12/2011
<b>CONTRAMUESTRA</b>	
Fecha de Control	09/02/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L3
Fecha de fabricación	26/12/2011
Condiciones de Almacenamiento	40+/-2°C - 75 +/-5% HR
Fecha de Control	24/02/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L3
Fecha de fabricación	26/12/2011
<b>CONTRAMUESTRA</b>	
Fecha de Control	24/02/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L3
Fecha de fabricación	26/12/2011
Condiciones de Almacenamiento	40+/-2°C - 75 +/-5% HR
Fecha de Control	10/03/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L3
Fecha de fabricación	26/12/2011
<b>CONTRAMUESTRA</b>	
Fecha de Control	10/03/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L3
Fecha de fabricación	26/12/2011
Condiciones de Almacenamiento	40+/-2°C - 75 +/-5% HR
Fecha de Control	25/03/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L3
Fecha de fabricación	26/12/2011
<b>CONTRAMUESTRA</b>	
Fecha de Control	25/03/2012



### RÓTULOS – LOTE BLANCO

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	LBLANCO
Fecha de fabricación	26/12/2011
Condiciones de Almacenamiento	40+/-2°C - 75 +/-5% HR
Fecha de Control	10/01/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	LBLANCO
Fecha de fabricación	26/12/2011
<b>CONTRAMUESTRA</b>	
Fecha de Control	10/01/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	LBLANCO
Fecha de fabricación	26/12/2011
Condiciones de Almacenamiento	40+/-2°C - 75 +/-5% HR
Fecha de Control	25/01/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	LBLANCO
Fecha de fabricación	26/12/2011
<b>CONTRAMUESTRA</b>	
Fecha de Control	25/01/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	LBLANCO
Fecha de fabricación	26/12/2011
Condiciones de Almacenamiento	40+/-2°C - 75 +/-5% HR
Fecha de Control	09/02/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	LBLANCO
Fecha de fabricación	26/12/2011
<b>CONTRAMUESTRA</b>	
Fecha de Control	09/02/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	L2
Fecha de fabricación	26/12/2011
Condiciones de Almacenamiento	40+/-2°C - 75 +/-5% HR
Fecha de Control	24/02/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	LBLANCO
Fecha de fabricación	26/12/2011
<b>CONTRAMUESTRA</b>	
Fecha de Control	24/02/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	LBLANCO
Fecha de fabricación	26/12/2011
Condiciones de Almacenamiento	40+/-2°C - 75 +/-5% HR
Fecha de Control	10/03/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	LBLANCO
Fecha de fabricación	26/12/2011
<b>CONTRAMUESTRA</b>	
Fecha de Control	10/03/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	LBLANCO
Fecha de fabricación	26/12/2011
Condiciones de Almacenamiento	40+/-2°C - 75 +/-5% HR
Fecha de Control	25/03/2012

<b>Estudio de Estabilidad Acelerada</b>	
Producto	Jabón de Ruta Graveolens x 20g
Número de Lote	LBLANCO
Fecha de fabricación	26/12/2011
<b>CONTRAMUESTRA</b>	
Fecha de Control	25/03/2012



## ANEXO 4

### HOJAS DE SEGURIDAD

#### ACETONITRILO



100029 Acetonitrilo

hypergrade para LC/MS LiChrosolv®

Para preguntas en general por favor contacte  
a nuestro Servicio de Atención al Cliente:

Merck KGaA  
Frankfurter Str. 250  
64293 Darmstadt  
Germany  
Teléfono: +49 6151 72-0  
Fax: +49 6151 72 2000

02 mayo 2012

Número de producto	Embalaje	Cant./Env.	Precio
1000291000	Frasco de vidrio	1 l	Precio sobre pedido
1000292500	Frasco de vidrio	2.5 l	Precio sobre pedido
1000299010	Barril acero inox.	10 l	Precio sobre pedido
1000299030	Barril acero inox.	30 l	Precio sobre pedido

Los precios están sujetos a cambios sin notificación.

#### Información sobre producto

Fórmula empírica (según Hill)	$C_2H_3N$
Fórmula químico	$CH_3CN$
Número HS	2926 90 95
Número CE	200-835-2
Masa molar	41.05 g/mol
Número de índice CE	608-001-00-3

Número CAS | 75-05-8

#### Datos químicos y físicos

Temperatura de ignición	524 °C
Solubilidad en agua	(20 °C) soluble
Punto de fusión	-45.7 °C
Masa molar	41.05 g/mol
Densidad	0.786 g/cm <sup>3</sup> (20 °C)
Valor de pH	(H <sub>2</sub> O) sin datos disponibles
Punto de ebullición	81.6 °C (1013 hPa)
Presión de vapor	97 hPa (20 °C)
Límite de explosión	3.0 - 17 %(V)
Temperatura de inflamabilidad	2 °C
Índice de refracción	1.34

#### Información de seguridad de acuerdo a GHS

Hazard Statement(s)	H225: Líquido y vapores muy inflamables. H302 + H312 + H332: Nocivo en caso de ingestión, contacto con la piel o inhalación H319: Provoca irritación ocular grave.
Precautionary Statement(s)	P210: Mantener alejado de fuentes de calor P305 + P351 + P338: EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Enjuagar con agua cuidadosamente durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto cuando estén presentes y pueda hacerse con facilidad. Proseguir con el lavado. P403 + P235: Almacenar en un lugar bien ventilado. Mantener en lugar fresco.
Signal Word	Peligro
Hazard Pictogram(s)	
RTECS	AL7700000
Clase de almacenamiento	3 Líquidos inflamables
WGK	WGK 2 contamina el agua
Disposal	1 Disolventes exentos de halógenos y soluciones de sustancias orgánicas fuertemente impurificados: categoría A.

#### Información de seguridad

Frase R	R 11-20/21/22-36 Fácilmente inflamable. Nocivo por inhalación, por ingestión y en contacto con la piel. Limita los
---------	---

	ojos.
Frase S	S 16-36/37 Conservar alejado de toda llama o fuente de chispas - No fumar. Úsense indumentaria y guantes de protección adecuados.
Características de peligrosidad	fácilmente inflamable, nocivo, irritante
Hazard Symbol	 Flammable  Harmful

#### Información de transporte

Clasificación (Transporte terrestre) ADR, RID	UN 1648 Acetonitril, 3, II
Clasificación (Transporte marítimo) IMDG-Code	UN 1648 ACETONITRILE, 3, II



© Merck KGaA, Darmstadt, Alemania, pls-customerservice(at)merck.de, 2012



## METANOL



### 106035 Metanol

hypergrade para cromatografía en fase líquida (LC/MS) LiChrosolv®

Para preguntas en general por favor contacte  
a nuestro Servicio de Atención al Cliente:

Merck KGaA  
Frankfurter Str. 250  
64293 Darmstadt  
Germany  
Teléfono: +49 6151 72-0  
Fax: +49 6151 72 2000

02 mayo 2012

Número de producto	Embalaje	Cant./Env.	Precio
1060351000	Frasco de vidrio	1 l	Precio sobre pedido
1060352600	Frasco de vidrio	2.5 l	Precio sobre pedido

Los precios están sujetos a cambios sin notificación.

#### Información sobre producto

Fórmula empírica (según Hill)	CH <sub>4</sub> O
Fórmula químico	CH <sub>3</sub> OH
Número HS	2905 11 00
Número CE	200-659-6
Masa molar	32.04 g/mol
Número de índice CE	603-001-00-X
Número CAS	67-56-1

#### Datos químicos y físicos

Temperatura de ignición	455 °C DIN 51794
-------------------------	------------------

Solubilidad en agua	(20 °C) soluble
Punto de fusión	-68 °C
Masa molar	32.04 g/mol
Densidad	0.792 g/cm <sup>3</sup> (20 °C)
Valor de pH	(H <sub>2</sub> O) sin datos disponibles
Punto de ebullición	64.5 °C (1013 hPa)
Presión de vapor	128 hPa (20 °C)
Límite de explosión	5.5 - 44 %(V)
Temperatura de inflamabilidad	10 °C
Índice de refracción	1.33
Absorción de agua	1000 g/kg
Índice de evaporación	6.3

#### Información de seguridad de acuerdo a GHS

Hazard Statement(s)	H225: Líquido y vapores muy inflamables. H301 + H311 + H331: Tóxico en caso de ingestión, contacto con la piel o inhalación H370: Provoca daños en los órganos.
Precautionary Statement(s)	P210: Mantener alejado de fuentes de calor, chispas, llama abierta o superficies calientes. - No fumar. P280: Llevar guantes de protección/ prendas de protección. P302 + P352: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes. P403 + P235: Almacenar en un lugar bien ventilado. Mantener en lugar fresco.
Signal Word	Peligro
Hazard Pictogram(s)	
RTECS	PC1400000
Clase de almacenamiento	3 Líquidos inflamables
WGK	WGK 1 contamina ligeramente el agua
Disposal	1 Disolventes exentos de halógenos y soluciones de sustancias orgánicas fuertemente impurificadas: categoría A.

#### Información de seguridad

Frase R	R 11-23/24/25-39/23/24/25 Fácilmente inflamable. Tóxico por inhalación, por ingestión y en contacto con la piel. Tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por inhalación, contacto con la piel e ingestión.
Frase S	S 7-16-36/37-45 Manténgase el recipiente bien cerrado. Conservar alejado de toda llama o fuente de chispas - No fumar. Úsense indumentaria y guantes de protección adecuados. En caso de accidente o malestar, acúdase inmediatamente al médico (si es posible, muéstresele la etiqueta).
Características de peligrosidad	fácilmente inflamable, tóxico
Hazard Symbol	 Flammable  Toxic

#### Información de transporte

Clasificación (Transporte terrestre) ADR, RID	UN 1230 Methanol, 3 (6.1), II
Clasificación (Transporte marítimo) IMDG-Code	UN 1230 METHANOL, 3 (6.1), II
Clasificación (Transporte aéreo) IATA-DGR	UN 1230 METHANOL, 3 (6.1), II

#### Datos toxicológicos

LD 50 oral	DL50 rata 5628 mg/kg
LD 50 dérmica	DL50 conejo 17100 mg/kg



## ÁCIDO NÍTRICO



100443 Ácido nítrico 65%  
purís.

Para preguntas en general por favor contacte  
a nuestro Servicio de Atención al Cliente:

Merck KGaA  
Frankfurter Str. 250  
64293 Darmstadt  
Germany  
Teléfono: +49 6151 72-0  
Fax: +49 6151 72 2000

03 mayo 2013

Número de producto	Embalaje	Cant./Env.	Precio
1004431000	Frasco de vidrio	1 l	S/. 98.69
1004432500	Frasco de vidrio	2.5 l	S/. 192.09
1004439025	Barril PE/metal	25 l	S/. 737.64

Los precios están sujetos a cambios sin notificación.

### Accesorios

101595 Chemizorb® H<sup>+</sup> Absorbente y neutralizante para ácidos derramados, con indicador

### Información sobre producto

Número HS 2808 00 00

### Datos químicos y físicos

Solubilidad en agua	(20 °C) soluble
Punto de fusión	-32 °C
Densidad	1.39 g/cm <sup>3</sup> (20 °C)
Valor de pH	(H <sub>2</sub> O, 20 °C) fuertemente ácido/a
Punto de ebullición	121 °C (1013 hPa)
Presión de vapor	9.4 hPa (20 °C)

### Información de seguridad de acuerdo a GHS

Hazard Statement(s)  
H272: Puede agravar un incendio; comburente.  
H290: Puede ser corrosivo para los metales.

	H314: Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves.
Precautionary Statement(s)	P280: Llevar guantes/ prendas/ gafas/ máscara de protección. P301 + P330 + P331: EN CASO DE INGESTIÓN: Enjuagarse la boca. NO provocar el vómito. P305 + P351 + P338: EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando. P309 + P310: EN CASO DE exposición o malestar: Llamar inmediatamente a un CENTRO DE INFORMACION TOXICOLOGICA o a un médico.
Signal Word	Peligro
Hazard Pictogram(s)	
Clase de almacenamiento	5.1B Materiales oxidantes peligrosos
WGK	WGK 1 contamina ligeramente el agua

#### Información de seguridad

Frase R	R 35 Provoca quemaduras graves.
Frase S	S 26-36/37/39-45 En caso de contacto con los ojos, lávense inmediata y abundantemente con agua y acúdase a un médico. Úsense indumentaria y guantes adecuados y protección para los ojos/la cara. En caso de accidente o malestar, acúdase inmediatamente al médico (si es posible, muéstresele la etiqueta).
Características de peligrosidad	corrosivo

Hazard Symbol



Corrosive

#### Información de transporte

Clasificación (Transporte terrestre) ADR, RID	UN 2031 Salpetersäure, 8 (5.1), II
Clasificación (Transporte marítimo) IMDG-Code	UN 2031 NITRIC ACID WITH AT LEAST 65% BUT NOT MORE THAN 70%, 8 (5.1), II, Segregation Group: 1 (Acids)
Clasificación (Transporte aéreo) IATA-DGR	UN 2031 NITRIC ACID, 8 (5.1), II

© Merck KGaA, Darmstadt, Alemania, requi.peru(at)merck.com.pe, 2013

## NITRATO DE MAGNESIO



### 105853 Magnesio nitrato hexahidrato

p.a. EMSURE® ACS, Reag. Ph Eur

Para preguntas en general por favor contacte  
a nuestro Servicio de Atención al Cliente:

Merck KGaA  
Frankfurter Str. 250  
64293 Darmstadt  
Germany  
Teléfono: +49 6151 72-0  
Fax: +49 6151 72 2000

03 mayo 2013

Número de producto	Embalaje	Cant./Env.	Precio
1058530500	Frasco, plástico	500 g	S/. 123.14
1058539025	Tambor plástico	25 kg	S/. 3,635.16

Los precios están sujetos a cambios sin notificación.

#### Accesorios

116125 [Test Calcio Método reflectométrico con tiras de ensayo 5 - 125 mg/l Ca Reflectoquant®](#)

#### Información sobre producto

Grade	ACS, Reag. Ph Eur
Fórmula empírica (según Hill)	$MgN_2O_6 \cdot 6 H_2O$
Fórmula química	$Mg(NO_3)_2 \cdot 6 H_2O$
Número HS	2834 29 80
Número CE	233-826-7
Masa molar	256.41 g/mol
Número CAS	13446-18-9

#### Datos químicos y físicos

Solubilidad en agua	420 g/l (20 °C)
Punto de fusión	89 °C (para el hexahidrato)
Masa molar	256.41 g/mol
Densidad	1.46 g/cm <sup>3</sup> (20 °C)

Valor de pH	5.0 - 7.0 (50 g/l, H <sub>2</sub> O, 25 °C)
-------------	---

#### Información de seguridad de acuerdo a GHS

Precautionary Statement(s)	P262: Evitar el contacto con los ojos, la piel o la ropa.
RTECS	OM3756000
Clase de almacenamiento	10 - 13 Otros líquidos y sustancias sólidas
WGK	WGK 1 contamina ligeramente el agua
Disposal	14 Sales inorgánicas: categoría I. Soluciones neutras de estas sales: categoría D; antes del vaciado controlar el valor del pH con tiras indicadoras universales de pH (art. 109535).

#### Información de seguridad

Frase S	S 24/25 Evítese el contacto con los ojos y la piel.
---------	--

#### Información de transporte

Clasificación (Transporte terrestre) ADR, RID	Kein Gefahrgut
Clasificación (Transporte marítimo) IMDG-Code	No Dangerous Good
Clasificación (Transporte aéreo) IATA-DGR	No Dangerous Good

#### Datos toxicológicos

LD 50 oral	DL50 rata 5440 mg/kg
------------	----------------------

© Merck KGaA, Darmstadt, Alemania, requi.peru(at)merck.com.pe, 2013



## FENOLFTALEÍNA



### 107233 Fenolftaleína

indicador ACS,Reag. Ph Eur

Para preguntas en general por favor contacte  
a nuestro Servicio de Atención al Cliente:

Merck KGaA  
Frankfurter Str. 250  
64293 Darmstadt  
Germany  
Teléfono: +49 6151 72-0  
Fax: +49 6151 72 2000

03 mayo 2013

Número de producto	Embalaje	Cant./Env.	Precio
1072330025	Frasco de vidrio	25 g	S/. 122.27
1072330100	Frasco de vidrio	100 g	S/. 171.93
1072330500	Frasco de vidrio	500 g	S/. 738.73

Los precios están sujetos a cambios sin notificación.

#### Información sobre producto

Grade	ACS,Reag. Ph Eur
Fórmula empírica (según Hill)	$C_{20}H_{14}O_4$
Número HS	2932 20 10
Número CE	201-004-7
Masa molar	318.32 g/mol
Número de índice CE	604-076-00-1
Número CAS	77-09-8

#### Datos químicos y físicos

Solubilidad en agua	3.36 mg/l (20 °C)
Punto de fusión	263.7 °C
Masa molar	318.32 g/mol
Densidad	1.296 g/cm <sup>3</sup> (20 °C)
Bulk density	350 - 450 kg/m <sup>3</sup>

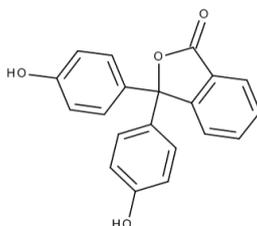
Presión de vapor |  $\times 10^{-5}$  Pa (50 °C)

#### Información de seguridad de acuerdo a GHS

Hazard Statement(s)	H350: Puede provocar cáncer. H341: Se sospecha que provoca defectos genéticos. H361f: Se sospecha que perjudica a la fertilidad.
Precautionary Statement(s)	P201: Pedir instrucciones especiales antes del uso. P260: No respirar el polvo. P281: Utilizar el equipo de protección individual obligatorio. P308 + P313: EN CASO DE exposición manifiesta o presunta: Consultar a un médico.
Signal Word	Peligro
Hazard Pictogram(s)	
RTECS	SM8380000
Clase de almacenamiento	6.1C Compuestos tóxicos o compuestos que causan efectos crónicos/Combustibles, tóxicos agudos Cat.3
WGK	WGK 3 muy contaminante para el agua
Disposal	3 Los reactivos orgánicos líquidos relativamente no reactivos desde el punto de vista químico se recogen en la categoría A. Si contienen halógenos se les asigna la categoría B. Residuos sólidos: categoría C.

#### Información de seguridad

Frase R	R 45-62-68 Puede causar cáncer.Posible riesgo de perjudicar la fertilidad.Posibilidad de efectos irreversibles.
Frase S	S 53-45 Evítese la exposición - recábense instrucciones especiales antes del uso.En caso de accidente o malestar, acúdase inmediatamente al médico (si es posible, muéstresele la etiqueta).
Características de peligrosidad	cancerígeno, tóxico para la reproducción, mutagénico
Hazard Symbol	 Toxic



## CROMATO DE POTASIO



### 104952 Potasio cromato

p.a. EMSURE® ACS, Reag. Ph Eur

Para preguntas en general por favor contacte  
a nuestro Servicio de Atención al Cliente:

Merck KGaA  
Frankfurter Str. 250  
64293 Darmstadt  
Germany  
Teléfono: +49 6151 72-0  
Fax: +49 6151 72 2000

03 mayo 2013

Número de producto	Embalaje	Cant./Env.	Precio
1049520250	Frasco, plástico	250 g	Ch\$ 23,939.00
1049521000	Frasco, plástico	1 kg	Ch\$ 100,173.00

Los precios están sujetos a cambios sin notificación.

#### Información sobre producto

Grade	ACS, Reag. Ph Eur
Synonyms	chromic acid potassium salt
Fórmula empírica (según Hill)	$\text{CrK}_2\text{O}_4$
Fórmula químico	$\text{K}_2\text{CrO}_4$
Número HS	2841 50 00
Número CE	232-140-5
Masa molar	194.19 g/mol
Número de índice CE	024-006-00-8
Número CAS	7789-00-6

#### Datos químicos y físicos

Solubilidad en agua	637 g/l (20 °C)
Punto de fusión	985 °C
Masa molar	194.19 g/mol
Densidad	2.73 g/cm <sup>3</sup> (18 °C)

Bulk density	1400 kg/m <sup>3</sup>
Valor de pH	9.0 - 9.8 (50 g/l, H <sub>2</sub> O, 20 °C)
Punto de ebullición	1000 °C

#### Información de seguridad de acuerdo a GHS

Hazard Statement(s)	<p>H350i: Puede provocar cáncer por inhalación.</p> <p>H340: Puede provocar defectos genéticos.</p> <p>H319: Provoca irritación ocular grave.</p> <p>H335: Puede irritar las vías respiratorias.</p> <p>H315: Provoca irritación cutánea.</p> <p>H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel.</p> <p>H410: Muy tóxico para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.</p>
Precautionary Statement(s)	<p>P201: Pedir instrucciones especiales antes del uso.</p> <p>P280: Llevar guantes/ prendas/ gafas/ máscara de protección.</p> <p>P273: Evitar su liberación al medio ambiente.</p> <p>P308 + P313: EN CASO DE exposición manifiesta o presunta: Consultar a un médico.</p> <p>P305 + P351 + P338: EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando.</p> <p>P302 + P352: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes.</p>
Signal Word	Peligro
Hazard Pictogram(s)	
Clase de almacenamiento	6.1B Sustancias no combustibles, tóxicos
WGK	WGK 3 muy contaminante para el agua
Disposal	<p>22</p> <p>Los peróxidos y oxidantes inorgánicos, así como bromo y yodo, introduciéndolos en una solución de tiosulfato sódico (art. 106513), pueden transformarse en productos de reducción menos peligrosos; categoría D ó E. Los oxidantes difícilmente solubles se recogen separadamente en las categorías E ó I.</p>

#### Información de seguridad

Frase R	<p>R 49-46-36/37/38-43-50/53</p> <p>Puede causar cáncer por inhalación. Puede causar alteraciones genéticas hereditarias. Irrita los ojos, la piel y las vías respiratorias. Posibilidad de sensibilización en contacto con la piel. Muy tóxico para los organismos acuáticos, puede provocar a largo plazo efectos negativos en el medio ambiente acuático.</p>
---------	--

Frase S	S 53-45-60-61 Evítese la exposición - recábense instrucciones especiales antes del uso. En caso de accidente o malestar, acúdase inmediatamente al médico (si es posible, muéstresele la etiqueta). Elimínense el producto y su recipiente como residuos peligrosos. Evítese su liberación al medio ambiente. Recábense instrucciones específicas de la ficha de datos de seguridad.
Características de peligrosidad	cancerígeno, mutagénico, irritante, sensibilizante, peligroso para el medio ambiente
Hazard Symbol	 Toxic  Dangerous for the environment

#### Información de transporte

Clasificación (Transporte terrestre) ADR, RID	UN 3288 Giftiger anorganischer fester Stoff, n.a.g.(KALIUMCHROMAT), 6.1, II
Clasificación (Transporte marítimo) IMDG-Code	UN 3288 TOXIC SOLID, INORGANIC, N.O.S.(POTASSIUM CHROMATE), 6.1, II
Clasificación (Transporte aéreo) IATA-DGR	UN 3288 TOXIC SOLID, INORGANIC, N.O.S.(POTASSIUM CHROMATE), 6.1, II

© Merck KGaA, Darmstadt, Alemania, ventasquimica(at)merck.cl, 2013



## ÁCIDO CLORHÍDRICO



113134 Ácido clorhídrico

$c(\text{HCl}) = 3.571 \text{ mol/l}$  (1/0.28 N) TitriPUR®

Para preguntas en general por favor contacte  
a nuestro Servicio de Atención al Cliente:

Merck KGaA  
Frankfurter Str. 250  
64293 Darmstadt  
Germany  
Teléfono: +49 6151 72-0  
Fax: +49 6151 72 2000

03 mayo 2013

Número de producto	Embalaje	Cant./Env.	Precio
1131349010	Titripac PE/alum	10 l	S/. 641.91

Los precios están sujetos a cambios sin notificación.

### Accesorios

- 102408 Tris(hidroximetil)aminometano patrón primario, material de referencia secundario para acidimetría, trazable a material de referencia estándar (SRM) de NIST Certipur®
- 101359 Indicador mixto 4,5 según Mortimer
- 101595 Chemizorb® H<sup>+</sup> Absorbente y neutralizante para ácidos derramados, con indicador

### Información sobre producto

Synonyms	Hydrogen chloride solution
Número HS	2806 10 00

### Datos químicos y físicos

Solubilidad en agua	(20 °C) soluble
Densidad	1.06 g/cm <sup>3</sup> (20 °C)
Valor de pH	<math> < \text{pH} < 1 < /math> (H <sub>2</sub> O, 20 °C)

### Información de seguridad de acuerdo a GHS

Hazard Statement(s)	H290: Puede ser corrosivo para los metales. H315: Provoca irritación cutánea. H319: Provoca irritación ocular grave. H335: Puede irritar las vías respiratorias.
---------------------	---

Precautionary Statement(s)	P302 + P352: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes. P305 + P351 + P338: EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando.
Signal Word	Atención
Hazard Pictogram(s)	
Clase de almacenamiento	8B Materiales corrosivos peligrosos, no combustibles
WGK	WGK 1 contamina ligeramente el agua
Disposal	12 Los ácidos inorgánicos y sus anhídridos, según el caso, se diluyen o respectivamente se hidrolizan previamente, añadiéndolos bajo agitación, cuidadosamente, en agua con hielo. Seguidamente se neutraliza con solución de hidróxido sódico (art. 105587) (guantes, campana extractora). Antes del vertido en la categoría D controlar el valor del pH con tiras indicadoras universales (art. 109535). El ácido sulfúrico fumante (óleum) se gotea cuidadosamente en ácido sulfúrico al 40 % (art. 109286), bajo buena agitación. Tener siempre cantidades suficientes de hielo a mano a efectos de refrigeración exterior. Después de enfriar, el ácido sulfúrico altamente concentrado obtenido se somete, como se indica arriba, a su tratamiento ulterior. Análogamente al ácido sulfúrico fumante (óleum)/ácido sulfúrico pueden gotearse otros anhídridos en sus correspondientes ácidos. Los gases ácidos (p. ej. halogenuros de hidrógeno, cloro, fosgeno, dióxido de azufre) se pueden pasar por una solución de sosa cáustica diluida y después de la neutralización se eliminan en la categoría D.

#### Información de seguridad

Frase R	R 36/37/38 Irrita los ojos, la piel y las vías respiratorias.
Características de peligrosidad	irritante
Hazard Symbol	 Irritant

#### Información de transporte

Clasificación (Transporte terrestre) ADR, RID	UN 1789 Chlorwasserstoffsäure, 8, II
Clasificación (Transporte marítimo) IMDG-Code	UN 1789 HYDROCHLORIC ACID, 8, II, Segregation Group: 1 (Acids)
Clasificación (Transporte aéreo) IATA-DGR	UN 1789 HYDROCHLORIC ACID, 8, II

## NITRATO DE PLATA



### 101512 Plata nitrato

p.a. EMSURE® ACS,ISO,Reag. Ph Eur

Para preguntas en general por favor contacte  
a nuestro Servicio de Atención al Cliente:

Merck KGaA  
Frankfurter Str. 250  
64293 Darmstadt  
Germany  
Teléfono: +49 6151 72-0  
Fax: +49 6151 72 2000

03 mayo 2013

Número de producto	Embalaje	Cant./Env.	Precio
1015120025	Frasco, plástico	25 g	S/. 344.02
1015120100	Frasco, plástico	100 g	S/. 827.49
1015120250	Frasco, plástico	250 g	S/. 1,983.47
1015121000	Frasco, plástico	1 kg	S/. 5,516.53

Los precios están sujetos a cambios sin notificación.

### Información sobre producto

Grade	ACS,ISO,Reag. Ph Eur
Fórmula empírica (según Hill)	AgNO <sub>3</sub>
Fórmula químico	AgNO <sub>3</sub>
Número HS	2843 21 00
Número CE	231-853-9
Masa molar	169.87 g/mol
Número de índice CE	047-001-00-2
Número CAS	7761-88-8

### Datos químicos y físicos

Solubilidad en agua	2160 g/l (20 °C)
Punto de fusión	212 °C
Masa molar	169.87 g/mol

Densidad	4.35 g/cm <sup>3</sup> (20 °C)
Bulk density	2350 kg/m <sup>3</sup>
Valor de pH	5.4 - 6.4 (100 g/l, H <sub>2</sub> O, 20 °C)
Punto de ebullición	444 °C (1013 hPa) (descomposición)

#### Información de seguridad de acuerdo a GHS

Hazard Statement(s)	H272: Puede agravar un incendio; comburente. H314: Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves. H410: Muy tóxico para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.
Precautionary Statement(s)	P210: Mantener alejado de fuentes de calor P221: Tomar todas las precauciones necesarias para no mezclar con materias combustibles, compuestos de metales pesados, ácidos y alcalis. P273: Evitar su liberación al medio ambiente. P280: Llevar guantes/ prendas/ gafas/ máscara de protección. P301 + P330 + P331: EN CASO DE INGESTIÓN: Enjuagarse la boca. NO provocar el vómito. P305 + P351 + P338: EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando. P309 + P310: EN CASO DE exposición o malestar: Llamar inmediatamente a un CENTRO DE INFORMACION TOXICOLOGICA o a un médico.
Signal Word	Peligro
Hazard Pictogram(s)	
RTECS	VW4725000
Clase de almacenamiento	5.1B Materiales oxidantes peligrosos
WGK	WGK 3 muy contaminante para el agua
Disposal	27 Los residuos que contengan metales valiosos deberían reciclarse; categoría H.

#### Información de seguridad

Frase R	R 8-34-50/53 Peligro de fuego en contacto con materias combustibles. Provoca quemaduras. Muy tóxico para los organismos acuáticos, puede provocar a largo plazo efectos negativos en el medio ambiente acuático.
Frase S	S 26-36/37/39-45-60-61 En caso de contacto con los ojos, lávense inmediata y abundantemente con agua y acúdase

a un médico. Úsense indumentaria y guantes adecuados y protección para los ojos/la cara. En caso de accidente o malestar, acúdase inmediatamente al médico (si es posible, muéstresele la etiqueta). Elimínense el producto y su recipiente como residuos peligrosos. Evítese su liberación al medio ambiente. Recábense instrucciones específicas de la ficha de datos de seguridad.

Características de peligrosidad	comburente, corrosivo, peligroso para el medio ambiente
Hazard Symbol	 Oxidising  Corrosive  Dangerous for the environment

#### Información de transporte

Clasificación (Transporte terrestre) ADR, RID	UN 1493 Silbernitrat, 5.1, II
Clasificación (Transporte marítimo) IMDG-Code	UN 1493 SILVER NITRATE, 5.1, II, Segregation Group: 7 (Heavy metals and their salts (including their organometallic compounds))
Clasificación (Transporte aéreo) IATA-DGR	UN 1493 SILVER NITRATE, 5.1, II

#### Datos toxicológicos

LD 50 oral	DL50 rata 1173 mg/kg
------------	----------------------

© Merck KGaA, Darmstadt, Alemania, [requi.peru\(at\)merck.com.pe](mailto:requi.peru(at)merck.com.pe), 2013



## HIDROXIDO DE SODIO



106462 Sodio hidróxido

en lentejas puro

Para preguntas en general por favor contacte  
a nuestro Servicio de Atención al Cliente:

Merck KGaA  
Frankfurter Str. 250  
64293 Darmstadt  
Germany  
Teléfono: +49 6151 72-0  
Fax: +49 6151 72 2000

03 mayo 2013

Número de producto	Embalaje	Cant./Env.	Precio
1064621000	Frasco, plástico	1 kg	S/. 46.86
1064625000	Frasco, plástico	5 kg	S/. 169.40
1064629050	Cartón ondulado	50 kg	S/. 821.50

Los precios están sujetos a cambios sin notificación.

### Producto alternativo

[106467](#) [Sodio hidróxido granulado](#)

### Información sobre producto

Synonyms	Soda caustic
Fórmula empírica (según Hill)	HNaO
Fórmula químico	NaOH
Número HS	2815 11 00
Número CE	215-185-5
Masa molar	40.00 g/mol
Número de índice CE	011-002-00-6
Número CAS	1310-73-2

### Datos químicos y físicos

Solubilidad en agua	1090 g/l (20 °C)
Punto de fusión	323 °C

Masa molar	40.00 g/mol
Densidad	2.13 g/cm <sup>3</sup> (20 °C)
Valor de pH	14 (50 g/l, H <sub>2</sub> O, 20 °C)
Punto de ebullición	1390 °C (1013 hPa)
Presión de vapor	(20 °C)

#### Información de seguridad de acuerdo a GHS

Hazard Statement(s)	H290: Puede ser corrosivo para los metales. H314: Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves.
Precautionary Statement(s)	P280: Llevar guantes/ prendas/ gafas/ máscara de protección. P301 + P330 + P331: EN CASO DE INGESTIÓN: Enjuagarse la boca. NO provocar el vómito. P305 + P351 + P338: EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando. P309 + P310: EN CASO DE exposición o malestar: Llamar inmediatamente a un CENTRO DE INFORMACION TOXICOLOGICA o a un médico.
Signal Word	Peligro
Hazard Pictogram(s)	
RTECS	WB4900000
Clase de almacenamiento	8B Materiales corrosivos peligrosos, no combustibles
WGK	WGK 1 contamina ligeramente el agua
Disposal	13 Las bases y alcoholatos, si es necesario, se diluyen introduciéndolas y agitando cuidadosamente en agua. Seguidamente se neutralizan con ácido clorhídrico (art. 100312) (guantes, campana extractora). Antes del vaciado en categoría D ó E, comprobar el valor del pH con tiras idicadoras universales (art. 109535).

#### Información de seguridad

Frase R	R 35 Provoca quemaduras graves.
Frase S	S 26-37/39-45 En caso de contacto con los ojos, lávense inmediata y abundantemente con agua y acúdase a un médico. Úsense guantes adecuados y protección para los ojos/la cara. En caso de accidente o malestar, acúdase inmediatamente al médico (si es posible, muéstresela la etiqueta).
Características de peligrosidad	corrosivo
Hazard Symbol	 Corrosive

#### Información de transporte

Clasificación (Transporte terrestre) ADR, RID	UN 1823 Natriumhydroxid, fest, 8, II
Clasificación (Transporte marítimo) IMDG-Code	UN 1823 SODIUM HYDROXIDE, SOLID, 8, II, Segregation Group: 18 (Alkalis)
Clasificación (Transporte aéreo) IATA-DGR	UN 1823 SODIUM HYDROXIDE, SOLID, 8, II

© Merck KGaA, Darmstadt, Alemania, requi.peru(at)merck.com.pe, 2013



**ANEXO 1: TABLA DISTRIBUCIÓN F DE SNEDECOR (p = 0.95)**

$n_2$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	161'4	199'5	215'7	224'6	230'2	234'0	236'8	238'9	240'5	241'9	243'0	243'9	244'7	245'4
2	18'51	19'00	19'16	19'25	19'30	19'33	19'35	19'37	19'38	19'40	19'40	19'41	19'42	19'42
3	10'13	9'552	9'277	9'117	9'013	8'941	8'887	8'845	8'812	8'785	8'763	8'745	8'729	8'715
4	7'709	6'944	6'591	6'388	6'256	6'163	6'094	6'041	5'999	5'964	5'936	5'912	5'891	5'873
5	6'608	5'786	5'409	5'192	5'050	4'950	4'876	4'818	4'772	4'735	4'704	4'678	4'655	4'636
6	5'987	5'143	4'757	4'534	4'387	4'284	4'207	4'147	4'099	4'060	4'027	4'000	3'976	3'956
7	5'591	4'737	4'347	4'120	3'972	3'866	3'787	3'726	3'677	3'637	3'603	3'575	3'550	3'529
8	5'318	4'459	4'066	3'838	3'688	3'581	3'500	3'438	3'388	3'347	3'313	3'284	3'259	3'237
9	5'117	4'256	3'863	3'633	3'482	3'374	3'293	3'230	3'179	3'137	3'102	3'073	3'048	3'025
10	4'965	4'103	3'708	3'478	3'326	3'217	3'135	3'072	3'020	2'978	2'943	2'913	2'887	2'865
11	4'844	3'982	3'587	3'357	3'204	3'095	3'012	2'948	2'896	2'854	2'818	2'788	2'761	2'739
12	4'747	3'885	3'490	3'259	3'106	2'996	2'913	2'849	2'796	2'753	2'717	2'687	2'660	2'637
13	4'667	3'806	3'411	3'179	3'025	2'915	2'832	2'767	2'714	2'671	2'635	2'604	2'577	2'554
14	4'600	3'739	3'344	3'112	2'958	2'848	2'764	2'699	2'646	2'602	2'565	2'534	2'507	2'484
15	4'543	3'682	3'287	3'056	2'901	2'790	2'707	2'641	2'588	2'544	2'507	2'475	2'448	2'424
16	4'494	3'634	3'239	3'007	2'852	2'741	2'657	2'591	2'538	2'494	2'456	2'425	2'397	2'373
17	4'451	3'592	3'197	2'965	2'810	2'699	2'614	2'548	2'494	2'450	2'413	2'381	2'353	2'329
18	4'414	3'555	3'160	2'928	2'773	2'661	2'577	2'510	2'456	2'412	2'374	2'342	2'314	2'290
19	4'381	3'522	3'127	2'895	2'740	2'628	2'544	2'477	2'423	2'378	2'340	2'308	2'280	2'256
20	4'351	3'493	3'098	2'866	2'711	2'599	2'514	2'447	2'393	2'348	2'310	2'278	2'250	2'225
21	4'325	3'467	3'072	2'840	2'685	2'573	2'488	2'420	2'366	2'321	2'283	2'250	2'222	2'197
22	4'301	3'443	3'049	2'817	2'661	2'549	2'464	2'397	2'342	2'297	2'259	2'226	2'198	2'173
23	4'279	3'422	3'028	2'796	2'640	2'528	2'442	2'375	2'320	2'275	2'236	2'204	2'175	2'150
24	4'260	3'403	3'009	2'776	2'621	2'508	2'423	2'355	2'300	2'255	2'216	2'183	2'155	2'130
25	4'242	3'385	2'991	2'759	2'603	2'490	2'405	2'337	2'282	2'236	2'198	2'165	2'136	2'111
26	4'225	3'369	2'975	2'743	2'587	2'474	2'388	2'321	2'265	2'220	2'181	2'148	2'119	2'094
27	4'210	3'354	2'960	2'728	2'572	2'459	2'373	2'305	2'250	2'204	2'166	2'132	2'103	2'078
28	4'196	3'340	2'947	2'714	2'558	2'445	2'359	2'291	2'236	2'190	2'151	2'118	2'089	2'064
29	4'183	3'328	2'934	2'701	2'545	2'432	2'346	2'278	2'223	2'177	2'138	2'104	2'075	2'050
30	4'171	3'316	2'922	2'690	2'534	2'421	2'334	2'266	2'211	2'165	2'126	2'092	2'063	2'037
35	4'121	3'267	2'874	2'641	2'485	2'372	2'285	2'217	2'161	2'114	2'075	2'041	2'012	1'986
40	4'085	3'232	2'839	2'606	2'449	2'336	2'249	2'180	2'124	2'077	2'038	2'003	1'974	1'948
50	4'034	3'183	2'790	2'557	2'400	2'286	2'199	2'130	2'073	2'026	1'986	1'952	1'921	1'895
60	4'001	3'150	2'758	2'525	2'368	2'254	2'167	2'097	2'040	1'993	1'952	1'917	1'887	1'860
70	3'978	3'128	2'736	2'503	2'346	2'231	2'143	2'074	2'017	1'969	1'928	1'893	1'863	1'836
80	3'960	3'111	2'719	2'486	2'329	2'214	2'126	2'056	1'999	1'951	1'910	1'875	1'845	1'817
90	3'947	3'098	2'706	2'473	2'316	2'201	2'113	2'043	1'986	1'938	1'897	1'861	1'830	1'803
100	3'936	3'087	2'696	2'463	2'305	2'191	2'103	2'032	1'975	1'927	1'886	1'850	1'819	1'792
120	3'920	3'072	2'680	2'447	2'290	2'175	2'087	2'016	1'959	1'910	1'869	1'834	1'803	1'775
∞	3'843	2'998	2'607	2'374	2'216	2'100	2'011	1'940	1'882	1'833	1'791	1'754	1'722	1'694

ANEXO 4

HOJAS DE SEGURIDAD

ACETONITRILLO



100029 Acetonitrilo  
hypergrade para LC/MS Lichrosolv®

Para preguntas en general por favor contacte  
a nuestro Servicio de Atención al Cliente:

Merck KGaA  
Frankfurter Str. 250  
64293 Darmstadt  
Germany  
Teléfono: +49 6151 72-0  
Fax: +49 6151 72 2000

02 mayo 2012

Número de producto	Embalaje	Cant./Env.	Precio
1000291000	Frasco de vidrio	1 l	Precio sobre pedido
1000292500	Frasco de vidrio	2.5 l	Precio sobre pedido
1000299010	Barril acero inox.	10 l	Precio sobre pedido
1000299030	Barril acero inox.	30 l	Precio sobre pedido

Los precios están sujetos a cambios sin notificación.

Información sobre producto	
Fórmula empírica (según Hill)	$C_2H_3N$
Fórmula química	$CH_3CN$
Número HS	2926 90 95
Número CE	200-835-2
Masa molar	41.05 g/mol
Número de índice CE	608-001-00-3

Número CAS | 75-05-8

**Datos químicos y físicos**

Temperatura de ignición	524 °C
Solubilidad en agua	(20 °C) soluble
Punto de fusión	-45.7 °C
Masa molar	41.05 g/mol
Densidad	0.786 g/cm <sup>3</sup> (20 °C)
Valor de pH	(H <sub>2</sub> O) sin datos disponibles
Punto de ebullición	81.6 °C (1013 hPa)
Presión de vapor	97 hPa (20 °C)
Límite de explosión	3.0 - 17 %(V)
Temperatura de inflamabilidad	2 °C
Índice de refracción	1.34

**Información de seguridad de acuerdo a GHS**

Hazard Statement(s)	H225: Líquido y vapores muy inflamables. H302 + H312 + H332: Nocivo en caso de ingestión, contacto con la piel o inhalación H319: Provoca irritación ocular grave.
Precautionary Statement(s)	P210: Mantener alejado de fuentes de calor P305 + P351 + P338: EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Enjuagar con agua cuidadosamente durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto cuando estén presentes y pueda hacerse con facilidad. Proseguir con el lavado. P403 + P235: Almacenar en un lugar bien ventilado. Mantener en lugar fresco.
Signal Word	Peligro
Hazard Pictogram(s)	
RTECS	AL7700000
Clase de almacenamiento	3 Líquidos inflamables
WGK	WGK 2 contamina el agua
Disposal	1 Disolventes exentos de halógenos y soluciones de sustancias orgánicas fuertemente impurificados: categoría A.

**Información de seguridad**

Frase R	R 11-20/21/22-36 Fácilmente inflamable. Nocivo por inhalación, por ingestión y en contacto con la piel. Limita los
---------	---

	ojos.
Frase S	S 16-36/37 Conservar alejado de toda llama o fuente de chispas - No fumar. Úsense indumentaria y guantes de protección adecuados.
Características de peligrosidad	fácilmente inflamable, nocivo, irritante
Hazard Symbol	 Flammable  Harmful

#### Información de transporte

Clasificación (Transporte terrestre) ADR, RID	UN 1648 Acetonitril, 3, II
Clasificación (Transporte marítimo) IMDG-Code	UN 1648 ACETONITRILE, 3, II



© Merck KGaA, Darmstadt, Alemania, plb-customerservice(at)merck.de, 2012

## METANOL



### 106035 Metanol

hypergrade para cromatografía en fase líquida (LC/MS) LICHrosolv®

Para preguntas en general por favor contacte  
a nuestro Servicio de Atención al Cliente:

Merck KGaA  
Frankfurter Str. 250  
64293 Darmstadt  
Germany  
Teléfono: +49 6151 72-0  
Fax: +49 6151 72 2000

02 mayo 2012

Número de producto	Embalaje	Cant./Env.	Precio
1060351000	Frasco de vidrio	1 l	Precio sobre pedido
1060352500	Frasco de vidrio	2.5 l	Precio sobre pedido

Los precios están sujetos a cambios sin notificación.

#### Información sobre producto

Fórmula empírica (según Hill)	CH <sub>4</sub> O
Fórmula química	CH <sub>3</sub> OH
Número HS	2905 11 00
Número CE	200-659-6
Masa molar	32.04 g/mol
Número de índice CE	603-001-00-X
Número CAS	67-56-1

#### Datos químicos y físicos

Temperatura de ignición	455 °C DIN 51794
-------------------------	------------------

Solubilidad en agua	(20 °C) soluble
Punto de fusión	-98 °C
Masa molar	32.04 g/mol
Densidad	0.792 g/cm <sup>3</sup> (20 °C)
Valor de pH	(H <sub>2</sub> O) sin datos disponibles
Punto de ebullición	64.5 °C (1013 hPa)
Presión de vapor	128 hPa (20 °C)
Límite de explosión	5.5 - 44 %(V)
Temperatura de inflamabilidad	10 °C
Índice de refracción	1.33
Absorción de agua	1000 g/kg
Índice de evaporación	6.3

#### Información de seguridad de acuerdo a GHS

Hazard Statement(s)	H225: Líquido y vapores muy inflamables. H301 + H311 + H331: Tóxico en caso de ingestión, contacto con la piel o inhalación H370: Provoca daños en los órganos.
Precautionary Statement(s)	P210: Mantener alejado de fuentes de calor, chispas, llama abierta o superficies calientes. • No fumar. P280: Llevar guantes de protección/ prendas de protección. P302 + P352: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes. P403 + P235: Almacenar en un lugar bien ventilado. Mantener en lugar fresco.
Signal Word	Peligro
Hazard Pictogram(s)	
RTECS	PC1400000
Clase de almacenamiento	3 Líquidos inflamables
WGK	WGK 1 contamina ligeramente el agua
Disposal	1 Disolventes exentos de halógenos y soluciones de sustancias orgánicas fuertemente impurificados: categoría A.

#### Información de seguridad

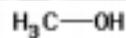
Frase R	R 11-23/24/25-39/23/24/25 Fácilmente inflamable. Tóxico por inhalación, por ingestión y en contacto con la piel. Tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por inhalación, contacto con la piel e ingestión.
Frase S	S 7-16-36/37-45 Manténgase el recipiente bien cerrado. Conservar alejado de toda llama o fuente de chispas - No fumar. Úsense indumentaria y guantes de protección adecuados. En caso de accidente o malestar, acúdase inmediatamente al médico (si es posible, muéstresele la etiqueta).
Características de peligrosidad	fácilmente inflamable, tóxico
Hazard Symbol	 Flammable  Toxic

#### Información de transporte

Clasificación (Transporte terrestre) ADR, RID	UN 1230 Methanol, 3 (6.1), II
Clasificación (Transporte marítimo) IMDG-Code	UN 1230 METHANOL, 3 (6.1), II
Clasificación (Transporte aéreo) IATA-DGR	UN 1230 METHANOL, 3 (6.1), II

#### Datos toxicológicos

LD 50 oral	DL50 rata 5628 mg/kg
LD 50 dérmica	DL50 conejo 17100 mg/kg



1961

## ÁCIDO NÍTRICO



100443 Ácido nítrico 65%

puris.

Para preguntas en general por favor contacte  
a nuestro Servicio de Atención al Cliente:

Merck KGaA  
Frankfurter Str. 250  
64293 Darmstadt  
Germany  
Teléfono: +49 6151 72-0  
Fax: +49 6151 72 2000

03 mayo 2013

Número de producto	Embalaje	Cant./Env.	Precio
1004431000	Frasco de vidrio	1 l	S/. 98.69
1004432500	Frasco de vidrio	2.5 l	S/. 192.09
1004439025	Barril PE/metal	25 l	S/. 737.64

Los precios están sujetos a cambios sin notificación.

### Accesorios

101595 Chemizorb® H<sup>+</sup> Absorbente y neutralizante para ácidos derramados, con indicador

### Información sobre producto

Número HS 2808 00 00

### Datos químicos y físicos

Solubilidad en agua	(20 °C) soluble
Punto de fusión	-32 °C
Densidad	1.39 g/cm <sup>3</sup> (20 °C)
Valor de pH	(H <sub>2</sub> O, 20 °C) fuertemente ácido/a
Punto de ebullición	121 °C (1013 hPa)
Presión de vapor	9.4 hPa (20 °C)

### Información de seguridad de acuerdo a GHS

Hazard Statement(s) H272: Puede agravar un incendio; comburente.  
H290: Puede ser corrosivo para los metales.

	H314: Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves.
Precautionary Statement(s)	P280: Llevar guantes/ prendas/ gafas/ máscara de protección. P301 + P330 + P331: EN CASO DE INGESTIÓN: Enjuagarse la boca. NO provocar el vómito. P305 + P351 + P338: EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando. P309 + P310: EN CASO DE exposición o malestar: Llamar inmediatamente a un CENTRO DE INFORMACION TOXICOLOGICA o a un médico.
Signal Word	Peligro
Hazard Pictogram(s)	
Clase de almacenamiento	5.1B Materiales oxidantes peligrosos
WGK	WGK 1 contamina ligeramente el agua

#### Información de seguridad

Frase R	R 35 Provoca quemaduras graves.
Frase S	S 26-36/37/39-45 En caso de contacto con los ojos, lávense inmediata y abundantemente con agua y acúdase a un médico. Úsense indumentaria y guantes adecuados y protección para los ojos/la cara. En caso de accidente o malestar, acúdase inmediatamente al médico (si es posible, muéstresele la etiqueta).
Características de peligrosidad	corrosivo

Hazard Symbol



Corrosive

#### Información de transporte

Clasificación (Transporte terrestre) ADR, RID	UN 2031 Salpetersäure, 8 (5.1), II
Clasificación (Transporte marítimo) IMDG-Code	UN 2031 NITRIC ACID WITH AT LEAST 65% BUT NOT MORE THAN 70%, 8 (5.1), II, Segregation Group: 1 (Acids)
Clasificación (Transporte aéreo) IATA-DGR	UN 2031 NITRIC ACID, 8 (5.1), II

## NITRATO DE MAGNESIO



### 105853 Magnesio nitrato hexahidrato

p.a. EMSURE® ACS, Reag. Ph Eur

Para preguntas en general por favor contacte  
a nuestro Servicio de Atención al Cliente:

Merck KGaA  
Frankfurter Str. 250  
64293 Darmstadt  
Germany  
Teléfono: +49 6151 72-0  
Fax: +49 6151 72 2000

03 mayo 2013

Número de producto	Embalaje	Cant./Env.	Precio
1058530500	Frasco, plástico	500 g	S/. 123.14
1058539025	Tambor plástico	25 kg	S/. 3,635.16

Los precios están sujetos a cambios sin notificación.

#### Accesorios

116125 Test Calcio Método reflectométrico con tiras de ensayo 5 - 125 mg/l Ca Reflectoquant®

#### Información sobre producto

Grade	ACS, Reag. Ph Eur
Fórmula empírica (según Hill)	$MgN_2O_6 \cdot 6 H_2O$
Fórmula química	$Mg(NO_3)_2 \cdot 6 H_2O$
Número HS	2834 29 80
Número CE	233-826-7
Masa molar	256.41 g/mol
Número CAS	13446-18-9

#### Datos químicos y físicos

Solubilidad en agua	420 g/l (20 °C)
Punto de fusión	89 °C (para el hexahidrato)
Masa molar	256.41 g/mol
Densidad	1.46 g/cm <sup>3</sup> (20 °C)

Valor de pH	5.0 - 7.0 (50 g/l, H <sub>2</sub> O, 25 °C)
-------------	---

#### Información de seguridad de acuerdo a GHS

Precautionary Statement(s)	P262: Evitar el contacto con los ojos, la piel o la ropa.
RTECS	OM3756000
Clase de almacenamiento	10 - 13 Otros líquidos y sustancias sólidas
WGK	WGK 1 contamina ligeramente el agua
Disposal	14 Sales inorgánicas: categoría I. Soluciones neutras de estas sales: categoría D; antes del vaciado controlar el valor del pH con tiras indicadoras universales de pH (art. 109535).

#### Información de seguridad

Frase S	S 24/25 Evítese el contacto con los ojos y la piel.
---------	--

#### Información de transporte

Clasificación (Transporte terrestre) ADR, RID	Kein Gefahrgut
Clasificación (Transporte marítimo) IMDG-Code	No Dangerous Good
Clasificación (Transporte aéreo) IATA-DGR	No Dangerous Good

#### Datos toxicológicos

LD 50 oral	DL50 rata 5440 mg/kg
------------	----------------------

© Merck KGaA, Darmstadt, Alemania, requi.peru(at)merck.com.pe, 2013



## FENOLFTALEÍNA



### 107233 Fenolftaleína

indicador ACS, Reag. Ph Eur

Para preguntas en general por favor contacte  
a nuestro Servicio de Atención al Cliente:

Merck KGaA  
Frankfurter Str. 250  
64293 Darmstadt  
Germany  
Teléfono: +49 6151 72-0  
Fax: +49 6151 72 2000

03 mayo 2013

Número de producto	Embalaje	Cant./Env.	Precio
1072330025	Frasco de vidrio	25 g	S/. 122.27
1072330100	Frasco de vidrio	100 g	S/. 171.93
1072330500	Frasco de vidrio	500 g	S/. 738.73

Los precios están sujetos a cambios sin notificación.

#### Información sobre producto

Grade	ACS, Reag. Ph Eur
Fórmula empírica (según Hill)	$C_{20}H_{14}O_4$
Número HS	2932 20 10
Número CE	201-004-7
Masa molar	318.32 g/mol
Número de índice CE	604-076-00-1
Número CAS	77-09-8

#### Datos químicos y físicos

Solubilidad en agua	3.36 mg/l (20 °C)
Punto de fusión	263.7 °C
Masa molar	318.32 g/mol
Densidad	1.296 g/cm <sup>3</sup> (20 °C)
Bulk density	350 - 450 kg/m <sup>3</sup>

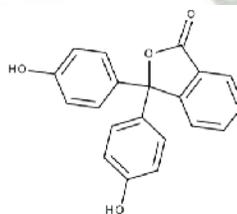
Presión de vapor <math>0.00001 \text{ Pa (50 }^\circ\text{C)}</math>

#### Información de seguridad de acuerdo a GHS

Hazard Statement(s)	H350: Puede provocar cáncer. H341: Se sospecha que provoca defectos genéticos. H361f: Se sospecha que perjudica a la fertilidad.
Precautionary Statement(s)	P201: Pedir instrucciones especiales antes del uso. P260: No respirar el polvo. P281: Utilizar el equipo de protección individual obligatorio. P308 + P313: EN CASO DE exposición manifiesta o presunta: Consultar a un médico.
Signal Word	Peligro
Hazard Pictogram(s)	
RTECS	SM8380000
Clase de almacenamiento	6.1C Compuestos tóxicos o compuestos que causan efectos crónicos/Combustibles, tóxicos agudos Cat.3
WGK	WGK 3 muy contaminante para el agua
Disposal	3 Los reactivos orgánicos líquidos relativamente no reactivos desde el punto de vista químico se recogen en la categoría A. Si contienen halógenos se les asigna la categoría B. Residuos sólidos: categoría C.

#### Información de seguridad

Frase R	R 45-62-68 Puede causar cáncer.Posible riesgo de perjudicar la fertilidad.Posibilidad de efectos irreversibles.
Frase S	S 53-45 Evítese la exposición - recábense instrucciones especiales antes del uso.En caso de accidente o malestar, acúdase inmediatamente al médico (si es posible, muéstresele la etiqueta).
Características de peligrosidad	cancerígeno, tóxico para la reproducción, mutagénico
Hazard Symbol	Toxic



© Merck KGaA, Darmstadt, Alemania, requi.peru(at)merck.com.pe, 2013

## CROMATO DE POTASIO



104952 Potasio cromato

p.a. EMSURE® ACS, Reag. Ph Eur

Para preguntas en general por favor contacte  
a nuestro Servicio de Atención al Cliente:

Merck KGaA  
Frankfurter Str. 250  
64293 Darmstadt  
Germany  
Teléfono: +49 6151 72-0  
Fax: +49 6151 72 2000

03 mayo 2013

Número de producto	Embalaje	Cant./Env.	Precio
1049520250	Frasco, plástico	250 g	Ch\$ 23,939.00
1049521000	Frasco, plástico	1 kg	Ch\$ 100,173.00

Los precios están sujetos a cambios sin notificación.

### Información sobre producto

Grade	ACS, Reag. Ph Eur
Synonyms	chromic acid potassium salt
Fórmula empírica (según Hill)	CrK <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
Fórmula química	K <sub>2</sub> CrO <sub>4</sub>
Número HS	2841 50 00
Número CE	232-140-5
Masa molar	194.19 g/mol
Número de índice CE	024-006-00-8
Número CAS	7789-00-6

### Datos químicos y físicos

Solubilidad en agua	637 g/l (20 °C)
Punto de fusión	985 °C
Masa molar	194.19 g/mol
Densidad	2.73 g/cm <sup>3</sup> (18 °C)

Bulk density	1400 kg/m <sup>3</sup>
Valor de pH	9.0 - 9.8 (50 g/l, H <sub>2</sub> O, 20 °C)
Punto de ebullición	1000 °C

#### Información de seguridad de acuerdo a GHS

Hazard Statement(s)	<p>H350i: Puede provocar cáncer por inhalación.</p> <p>H340: Puede provocar defectos genéticos.</p> <p>H319: Provoca irritación ocular grave.</p> <p>H335: Puede irritar las vías respiratorias.</p> <p>H315: Provoca irritación cutánea.</p> <p>H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel.</p> <p>H410: Muy tóxico para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.</p>
Precautionary Statement(s)	<p>P201: Pedir instrucciones especiales antes del uso.</p> <p>P280: Llevar guantes/ prendas/ gafas/ máscara de protección.</p> <p>P273: Evitar su liberación al medio ambiente.</p> <p>P308 + P313: EN CASO DE exposición manifiesta o presunta: Consultar a un médico.</p> <p>P305 + P351 + P338: EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando.</p> <p>P302 + P352: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes.</p>
Signal Word	Peligro
Hazard Pictogram(s)	
Clase de almacenamiento	6.1B Sustancias no combustibles, tóxicas
WGK	WGK 3 muy contaminante para el agua
Disposal	<p>22</p> <p>Los peróxidos y oxidantes inorgánicos, así como bromo y yodo, introduciéndolos en una solución de tiosulfato sódico (art. 106513), pueden transformarse en productos de reducción menos peligrosos; categoría D ó E. Los oxidantes difícilmente solubles se recogen separadamente en las categorías E ó I.</p>

#### Información de seguridad

Frase R	<p>R 49-46-36/37/38-43-50/53</p> <p>Puede causar cáncer por inhalación. Puede causar alteraciones genéticas hereditarias. Irrita los ojos, la piel y las vías respiratorias. Posibilidad de sensibilización en contacto con la piel. Muy tóxico para los organismos acuáticos, puede provocar a largo plazo efectos negativos en el medio ambiente acuático.</p>
---------	--

Frase S	S 53-45-60-61 Evítese la exposición - recábense instrucciones especiales antes del uso. En caso de accidente o malestar, acúdase inmediatamente al médico (si es posible, muéstresele la etiqueta). Elimínense el producto y su recipiente como residuos peligrosos. Evítese su liberación al medio ambiente. Recábense instrucciones específicas de la ficha de datos de seguridad.
Características de peligrosidad	cancerígeno, mutagénico, irritante, sensibilizante, peligroso para el medio ambiente
Hazard Symbol	 Toxic  Dangerous for the environment

Información de transporte	
Clasificación (Transporte terrestre) ADR, RID	UN 3288 Giftiger anorganischer fester Stoff, n.a.g.(KALIUMCHROMAT), 6.1, II
Clasificación (Transporte marítimo) IMDG-Code	UN 3288 TOXIC SOLID, INORGANIC, N.O.S.(POTASSIUM CHROMATE), 6.1, II
Clasificación (Transporte aéreo) IATA-DGR	UN 3288 TOXIC SOLID, INORGANIC, N.O.S.(POTASSIUM CHROMATE), 6.1, II

© Merck KGaA, Darmstadt, Alemania, ventasquimica(at)merck.cl, 2013



## ÁCIDO CLORHÍDRICO



### 113134 Ácido clorhídrico

c(HCl) = 3.571 mol/l (1/0.28 N) TitriPUR®

Para preguntas en general por favor contacte  
a nuestro Servicio de Atención al Cliente:

Merck KGaA  
Frankfurter Str. 250  
64293 Darmstadt  
Germany  
Teléfono: +49 6151 72-0  
Fax: +49 6151 72 2000

03 mayo 2013

Número de producto	Embalaje	Cant./Env.	Precio
1131349010	Titripac PE/alum	10 l	SI. 641.91

Los precios están sujetos a cambios sin notificación.

#### Accesorios

- 102408 Tris(hidroximetil)aminometano patrón primario, material de referencia secundario para acidimetría, trazable a material de referencia estándar (SRM) de NIST Certipur®
- 101359 Indicador mixto 4,5 según Mortimer
- 101595 Chemizorb® H<sup>+</sup> Absorbente y neutralizante para ácidos derramados, con indicador

#### Información sobre producto

Synonyms	Hydrogen chloride solution
Número HS	2806 10 00

#### Datos químicos y físicos

Solubilidad en agua	(20 °C) soluble
Densidad	1.06 g/cm <sup>3</sup> (20 °C)
Valor de pH	<math>\lt; \times 0; - 1</math> (H <sub>2</sub> O, 20 °C)

#### Información de seguridad de acuerdo a GHS

Hazard Statement(s)	H290: Puede ser corrosivo para los metales. H315: Provoca irritación cutánea. H319: Provoca irritación ocular grave. H335: Puede irritar las vías respiratorias.
---------------------	---

Precautionary Statement(s)	P302 + P352: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes. P305 + P351 + P338: EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando.
Signal Word	Atención
Hazard Pictogram(s)	
Clase de almacenamiento	8B Materiales corrosivos peligrosos, no combustibles
WGK	WGK 1 contamina ligeramente el agua
Disposal	12 Los ácidos inorgánicos y sus anhídridos, según el caso, se diluyen o respectivamente se hidrolizan previamente, añadiéndolos bajo agitación, cuidadosamente, en agua con hielo. Seguidamente se neutraliza con solución de hidróxido sódico (art. 105587) (guantes, campana extractora). Antes del vertido en la categoría D controlar el valor del pH con tiras indicadoras universales (art. 109535). El ácido sulfúrico fumante (óleum) se gotea cuidadosamente en ácido sulfúrico al 40 % (art. 109286), bajo buena agitación. Tener siempre cantidades suficientes de hielo a mano a efectos de refrigeración exterior. Después de enfriar, el ácido sulfúrico altamente concentrado obtenido se somete, como se indica arriba, a su tratamiento ulterior. Análogamente al ácido sulfúrico fumante (óleum)/ácido sulfúrico pueden gotearse otros anhídridos en sus correspondientes ácidos. Los gases ácidos (p. ej. halogenuros de hidrógeno, cloro, fosgeno, dióxido de azufre) se pueden pasar por una solución de sosa cáustica diluida y después de la neutralización se eliminan en la categoría D.

#### Información de seguridad

Frase R	R 36/37/38 Irrita los ojos, la piel y las vías respiratorias.
Características de peligrosidad	irritante
Hazard Symbol	 Irritant

#### Información de transporte

Clasificación (Transporte terrestre) ADR, RID	UN 1789 Chlorwasserstoffsäure, 8, II
Clasificación (Transporte marítimo) IMDG-Code	UN 1789 HYDROCHLORIC ACID, 8, II, Segregation Group: 1 (Acids)
Clasificación (Transporte aéreo) IATA-DGR	UN 1789 HYDROCHLORIC ACID, 8, II

## NITRATO DE PLATA



### 101512 Plata nitrato

p.a. EMSURE® ACS,ISO,Reag. Ph Eur

Para preguntas en general por favor contacte  
a nuestro Servicio de Atención al Cliente:

Merck KGaA  
Frankfurter Str. 250  
64293 Darmstadt  
Germany  
Teléfono: +49 6151 72-0  
Fax: +49 6151 72 2000

03 mayo 2013

Número de producto	Embalaje	Cant./Env.	Precio
1015120025	Frasco, plástico	25 g	S/. 344.02
1015120100	Frasco, plástico	100 g	S/. 827.49
1015120250	Frasco, plástico	250 g	S/. 1,983.47
1015121000	Frasco, plástico	1 kg	S/. 5,516.53

Los precios están sujetos a cambios sin notificación.

#### Información sobre producto

Grade	ACS,ISO,Reag. Ph Eur
Fórmula empírica (según Hill)	AgNO <sub>3</sub>
Fórmula químico	AgNO <sub>3</sub>
Número HS	2843 21 00
Número CE	231-853-9
Masa molar	169.87 g/mol
Número de índice CE	047-001-00-2
Número CAS	7761-88-8

#### Datos químicos y físicos

Solubilidad en agua	2160 g/l (20 °C)
Punto de fusión	212 °C
Masa molar	169.87 g/mol

Densidad	4.35 g/cm <sup>3</sup> (20 °C)
Bulk density	2350 kg/m <sup>3</sup>
Valor de pH	5.4 - 6.4 (100 g/l, H <sub>2</sub> O, 20 °C)
Punto de ebullición	444 °C (1013 hPa) (descomposición)

#### Información de seguridad de acuerdo a GHS

Hazard Statement(s)	H272: Puede agravar un incendio; comburente. H314: Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves. H410: Muy tóxico para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.
Precautionary Statement(s)	P210: Mantener alejado de fuentes de calor P221: Tomar todas las precauciones necesarias para no mezclar con materias combustibles, compuestos de metales pesados, ácidos y alcalis. P273: Evitar su liberación al medio ambiente. P280: Llevar guantes/ prendas/ gafas/ máscara de protección. P301 + P330 + P331: EN CASO DE INGESTIÓN: Enjuagarse la boca. NO provocar el vómito. P305 + P351 + P338: EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando. P309 + P310: EN CASO DE exposición o malestar: Llamar inmediatamente a un CENTRO DE INFORMACION TOXICOLOGICA o a un médico.
Signal Word	Peligro
Hazard Pictogram(s)	
RTECS	VW4725000
Clase de almacenamiento	5.1B Materiales oxidantes peligrosos
WGK	WGK 3 muy contaminante para el agua
Disposal	27 Los residuos que contengan metales valiosos deberían reciclarse; categoría H.

#### Información de seguridad

Frase R	R 8-34-50/53 Peligro de fuego en contacto con materias combustibles. Provoca quemaduras. Muy tóxico para los organismos acuáticos, puede provocar a largo plazo efectos negativos en el medio ambiente acuático.
Frase S	S 26-36/37/39-45-60-61 En caso de contacto con los ojos, lávense inmediata y abundantemente con agua y acúdase

a un médico. Úsese indumentaria y guantes adecuados y protección para los ojos/la cara. En caso de accidente o malestar, acúdase inmediatamente al médico (si es posible, muéstrele la etiqueta). Elimínese el producto y su recipiente como residuos peligrosos. Evítese su liberación al medio ambiente. Recábense instrucciones específicas de la ficha de datos de seguridad.

Características de peligrosidad	comburente, corrosivo, peligroso para el medio ambiente
Hazard Symbol	 Oxidising  Corrosive  Dangerous for the environment

Información de transporte	
Clasificación (Transporte terrestre) ADR, RID	UN 1493 Silbemitrat, 5.1, II
Clasificación (Transporte marítimo) IMDG-Code	UN 1493 SILVER NITRATE, 5.1, II, Segregation Group: 7 (Heavy metals and their salts (including their organometallic compounds))
Clasificación (Transporte aéreo) IATA-DGR	UN 1493 SILVER NITRATE, 5.1, II
Datos toxicológicos	
LD 50 oral	DL50 rata 1173 mg/kg

© Merck KGaA, Darmstadt, Alemania, [requi.peru\(at\)merck.com.pe](mailto:requi.peru(at)merck.com.pe), 2013



## HIDROXIDO DE SODIO



106462 Sodio hidróxido  
en lentejas puro

Para preguntas en general por favor contacte  
a nuestro Servicio de Atención al Cliente:

Merck KGaA  
Frankfurter Str. 250  
64293 Darmstadt  
Germany  
Teléfono: +49 6151 72-0  
Fax: +49 6151 72 2000

03 mayo 2013

Número de producto	Embalaje	Cant./Env.	Precio
1064621000	Frasco, plástico	1 kg	S/. 46.86
1064625000	Frasco, plástico	5 kg	S/. 169.40
1064629050	Cartón ondulado	50 kg	S/. 821.50

Los precios están sujetos a cambios sin notificación.

### Producto alternativo

106467 Sodio hidróxido granulado

### Información sobre producto

Synonyms	Soda caustic
Fórmula empírica (según Hill)	HNaO
Fórmula químico	NaOH
Número HS	2815 11 00
Número CE	215-185-5
Masa molar	40.00 g/mol
Número de índice CE	011-002-00-6
Número CAS	1310-73-2

### Datos químicos y físicos

Solubilidad en agua	1090 g/l (20 °C)
Punto de fusión	323 °C

Masa molar	40.00 g/mol
Densidad	2.13 g/cm <sup>3</sup> (20 °C)
Valor de pH	14 (50 g/l, H <sub>2</sub> O, 20 °C)
Punto de ebullición	1390 °C (1013 hPa)
Presión de vapor	(20 °C)

#### Información de seguridad de acuerdo a GHS

Hazard Statement(s)	H290: Puede ser corrosivo para los metales. H314: Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves.
Precautionary Statement(s)	P280: Llevar guantes/ prendas/ gafas/ máscara de protección. P301 + P330 + P331: EN CASO DE INGESTIÓN: Enjuagarse la boca. NO provocar el vómito. P305 + P351 + P338: EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando. P309 + P310: EN CASO DE exposición o malestar: Llamar inmediatamente a un CENTRO DE INFORMACION TOXICOLOGICA o a un médico.
Signal Word	Peligro
Hazard Pictogram(s)	
RTECS	WB4900000
Clase de almacenamiento	8B Materiales corrosivos peligrosos, no combustibles
WGK	WGK 1 contamina ligeramente el agua
Disposal	13 Las bases y alcoholatos, si es necesario, se diluyen introduciéndolas y agitando cuidadosamente en agua. Seguidamente se neutralizan con ácido clorhídrico (art. 100312) (guantes, campana extractora). Antes del vaciado en categoría D ó E, comprobar el valor del pH con tiras idicadoras universales (art. 109535).

#### Información de seguridad

Frase R	R 35 Provoca quemaduras graves.
Frase S	S 26-37/39-45 En caso de contacto con los ojos, lávense inmediata y abundantemente con agua y acúdase a un médico. Úsense guantes adecuados y protección para los ojos/la cara. En caso de accidente o malestar, acúdase inmediatamente al médico (si es posible, muéstrele la etiqueta).
Características de peligrosidad	corrosivo
Hazard Symbol	 Corrosive

#### Información de transporte

Clasificación (Transporte terrestre) ADR, RID	UN 1823 Natriumhydroxid, fest, 8, II
Clasificación (Transporte marítimo) IMDG-Code	UN 1823 SODIUM HYDROXIDE, SOLID, 8, II, Segregation Group: 18 (Alkalis)
Clasificación (Transporte aéreo) IATA-DGR	UN 1823 SODIUM HYDROXIDE, SOLID, 8, II

© Merck KGaA, Darmstadt, Alemania, requi.peru(at)merck.com.pe, 2013

