

045534

077818

EJ:3

T
547.74
A 2842
1971
F. CC. QQ

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

24
junio
1971

**análisis acelerado de estabilidad
del ácido ascórbico en preparados
farmacéuticos líquidos tipo jarabe**

catalina inés aguirre sorto

UES BIBLIOTECA CENTRAL



INVENTARIO: 10120496

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

ANALISIS ACELERADO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO ASCORBICO
EN PREPARADOS FARMACEUTICOS LIQUIDOS TIPO JARABE

Proyecto de Investigación presentado por

CATALINA INES AGUIRRE SORTO

como acto previo de su Inestidura Académica

de LICENCIADO EN QUIMICA FARMACEUTICA .

San Salvador . Junio . 1971 .

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR . : Dr Rafael Menjivar

SECRETARIO GENERAL : Dr Miguel Angel Saenz Varela

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

DECANO : Dr Raúl Arévalo Alvarez

SECRETARIO : Dra Amelia Rodriguez de Cortez

ASESORES DE TESIS

Dr Carlos Alberto Montes de Oca

Lic José Jaime Lozano Rosales

Dra María Olimpia Bolaños de Recinos

JURADO DE TESIS

Lic José Jaime Lozano Rosales

Dr Mauricio Lara Ortiz

Dra Gloria Gómez

AGRADECIMIENTO

Al licenciado José Jaime Lozano Rosales y a los doctores Carlos Alberto Montes de Oca y María Olimpia Bolaños de Recinos por la valiosa orientación que me brindaron durante el desarrollo del presente trabajo .

Al Servicio Meteorológico Nacional (Ministerio de Agricultura y Ganadería); a la sección de Estadística del Departamento de Matemáticas (Universidad de El Salvador) , a los Laboratorios LAFAR , a los Laboratorios LOPEZ ; y a los Laboratorios ARSAL , por la información técnica que me proporcionaron .

DEDICADO

A l Todopoderoso

A mi madre Profa Estela v. de Aguirre por cuya ayuda y cariño ha sido posible la culminación de mi carrera .

A mis hermanos

A mis parientes y amigos

A mis profesores y compañeros

ANALISIS ACELERADO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO ASCORBICO
EN PREPARADOS FARMACEUTICOS LIQUIDOS TIPO JARABE

CONTENIDO

1..	Introducción	1
2..	Principios de Cinética Química aplicados a las pruebas de estabilidad acelerada	5
3..	Generalidades y propiedades químicas del ácido ascórbico	15
4..	Preparados farmacéuticos líquidos tipo jarabe	18
5..	Parte experimental	22
6..	Cálculos y gráficos obtenidos	28
7..	Discusión de los resultados obtenidos	79
8..	Conclusiones	82
9..	Apéndices	85
10..	Bibliografía	91

1.. INTRODUCCION

1.. INTRODUCCION

En nuestro país, las especialidades farmacéuticas que han de inscribirse en el Consejo Superior de Salud Pública, deben llevar anotada la fecha de vencimiento del producto en caso de que tal especialidad sea susceptible de modificar su acción por el transcurso del tiempo, pero no incluyen en su documentación un estudio acerca de la estabilidad del producto, lo cual pone en peligro no solo la salud del pueblo consumidor, sino también el prestigio del Laboratorio Farmacéutico que lo produce (1) .

En vista de esto, se realiza el presente trabajo con el objeto de aportar a la Industria Farmacéutica Nacional, un método sencillo de aplicación de los principios de Cinética Química a la predicción de la estabilidad de los productos que han de lanzarse al mercado, y específicamente se pretende encontrar un vehículo en cuyo seno la estabilidad de la Vitamina C sea positivamente mayor .

Los preparados farmacéuticos están formados por grupos de sustancias químicas que tienden a disociarse o a unirse por medio de las reacciones químicas .

Todas las reacciones químicas tienen lugar a una velocidad definida que depende de una serie de condiciones , de las cuales las más importantes son : naturaleza de la sustancia, concentración, temperatura, radiación y presencia de un catalizador o inhibidor (2) .

Por tanto, todos los preparados farmacéuticos sin excepción sufren descomposición y deterioro al transcurrir el tiempo .

En el campo farmacéutico, es importante conocer el tiempo requerido para que se degrade el 10 % de la sustancia activa, ya que representa un límite razonable de su degradación . Además, algunos medicamentos pierden su efectividad terapéutica cuando el contenido de principio activo llega a ser 90 % del indicado en la etiqueta (3,4). Cuando el medicamento llega a ese límite se dice que "está vencido" (3) .

La edad de los preparados farmacéuticos en las condiciones de almacenaje tiene gran influencia sobre la potencia de las vitaminas (5), y eso sugiere la necesidad del uso de una fecha de expiración basado en la estabilidad conocida de tales medicamentos .

El uso de una fecha de expiración basada en la estabilidad se-

ría útil porque :

- a) No habría productos en el mercado a los que se les haya disminuido su potencia.
- b) El expendedor sabría hasta cuando puede vender un preparado farmacéutico.
- c) El consumidor reconocería en el envase original que no obtiene una muestra antigua , y que por tanto puede confiar en ella.
- d) El fabricante y el expendedor sabrían con exactitud hasta donde llega su responsabilidad por la potencia de un producto (6).

La velocidad de descomposición y la estabilidad de los medicamentos puede estudiarse mediante las leyes físico-químicas generales comprendidas dentro de la Cinética Química (2,4) . Como la velocidad de descomposición de la mayoría de los preparados farmacéuticos es de varios años, se hace uso del "Análisis Acelerado de Estabilidad" en el cual se usan como variables : el tiempo , la temperatura y la concentración (2,4,7,8,9).

En el pasado se evaluó la estabilidad de las preparaciones farmacéuticas por observación de ellas durante un año ó mas, a las condiciones normales de almacenaje ; este método (que se usa todavía en algunas industrias farmacéuticas), lleva mucho tiempo(10). Los estudios acelerados se hicieron durante algunos años pero bajo criterios arbitrarios, basados en insuficiente número de temperaturas elevadas, y no basados en los fundamentos de la Cinética Química.

El método de pruebas aceleradas de productos farmacéuticos basados en los principios de cinética química fueron demostrados por Garret y Carper en 1955 (7) .

Según la técnica del Análisis Acelerado de Estabilidad, la velocidad específica para la descomposición de una sustancia a varias temperaturas elevadas se obtiene de las gráficas de la concentración en función del tiempo . Entonces son graficados los logaritmos de las velocidades específicas en función del inverso de la temperatura absoluta, y la línea resultante es extrapolada hasta la temperatura ambiente (2,4,7,8,9) .

La mayoría de las preparaciones farmacéuticas son complejas , y por eso la reacción de degradación puede complicarse por la acción de algunos ingredientes en la formulación . Sin embargo, usualmente es suficiente seguir la degradación ó alguna propiedad de la degradación como función del tiempo a varias temperaturas elevadas, usando las ecuaciones cinéticas presentadas y entonces extrapolar los datos a las condiciones ambientales ,

para tener un estimado de la propia vida del producto .

En el presente trabajo, la velocidad de degradación de una preparación multivitamínica oral, ha sido estudiada siguiendo la degradación del ácido ascórbico que contiene .

El tiempo de vencimiento del jarabe multivitamínico ha sido fijado en el punto en el cual la concentración del ácido ascórbico llega a ser 60 % de la concentración inicial (8) .

Paralelamente se realiza un estudio comparativo de la estabilidad de las vitaminas en seis vehículos diferentes (constituidos por 2 sustancias frecuentemente usadas como excipientes en la elaboración de jarabes multivitamínicos : Sacarosa y Solución de Sorbitol al 70 %) .

2.. PRINCIPIOS DE CINETICA QUIMICA APLICADOS A LAS PRUEBAS DE
ESTABILIDAD ACELERADA

2.. PRINCIPIOS DE CINETICA QUIMICA APLICADOS A LAS PRUEBAS DE ESTABILIDAD ACCELERADA (2,3,4,11).

En cinética química, la velocidad de una reacción química está dada por la variación de la concentración de uno de los participantes en un determinado período de tiempo . El cambio de concentración en un instante, se puede expresar matemáticamente de la manera siguiente :

$$v = - dC / dt$$

en donde C es la concentración de la sustancia reaccionante y t es el tiempo .

De acuerdo al modelo fenomenológico de la cinética química : " la velocidad de una reacción, en cada instante, es proporcional a la concentración de los reactivos, con cada concentración elevada a un cierto exponente ", lo cual implica que, a medida que avanza el tiempo, las sustancias reaccionantes se van consumiendo, y como consecuencia, la velocidad del proceso irá disminuyendo .

Lo dicho arriba puede expresarse en forma matemática de la siguiente manera :

$$- dC / dt \propto C^n$$

Las reacciones pueden clasificarse en términos de orden ; el orden de una reacción química está dada por el exponente n de la ecuación anterior . Y así pueden haber reacciones de orden cero (n=0), primer orden (n = 1), segundo orden (n = 2), u orden fraccional (n = 2/3, 1/2, etc), dependiendo del exponente de los términos de concentración que influyen sobre la velocidad .

El orden es una cantidad empírica obtenida de las medidas experimentales de las velocidades de reacción como una función de la concentración, mientras que la molecularidad es un valor teórico que ayuda a dilucidar el mecanismo mediante el cual procede la reacción .

REACCIONES O PROCESOS CINETICOS DE ORDEN CERO

Cuando n = 0, se tiene una reacción de orden cero, cuya ecuación

ción diferencial es :

$$- dC / dt = k_0 \quad (\text{ecuación 1})$$

en donde k_0 es una constante llamada "constante de velocidad específica de la reacción de orden cero", cuyo valor indica la cantidad de sustancia que se degrada por unidad de tiempo .

Se vé en este caso , que la velocidad se mantiene constante e independiente de la concentración . La forma integrada de dicha ecuación es :

$$C = - k_0 t + C_0 \quad (\text{ecuación 2})$$

Cuando esa ecuación lineal es graficada con C en el eje de las ordenadas y t en el eje de las abscisas, la pendiente de la recta (ecuación 2) es $-k_0$. Ver figura 1 .

Con ese valor de k_0 conocido, se puede averiguar el tiempo en que la reacción lleva hasta una concentración definida a las sustancias reaccionantes, por ejemplo : para un 50 % de la concentración inicial, hay que sustituir en la ecuación 2, C por $0.50 C_0$

$$\begin{aligned} 0.50 C_0 &= - k_0 t + C_0 \\ t &= 0.50 C_0 / k_0 \end{aligned} \quad (\text{ecuación 3})$$

lo cual indica que el tiempo de vida media del reactivo es proporcional a la concentración inicial de ese reactivo .

De la misma manera pueden obtenerse los tiempos en que la concentración inicial se reduce a una cierta fracción de ella.

Así, para 40 % de degradación se tiene :

$$t = 0.40 C_0 / k_0 \quad (\text{ecuación 4})$$

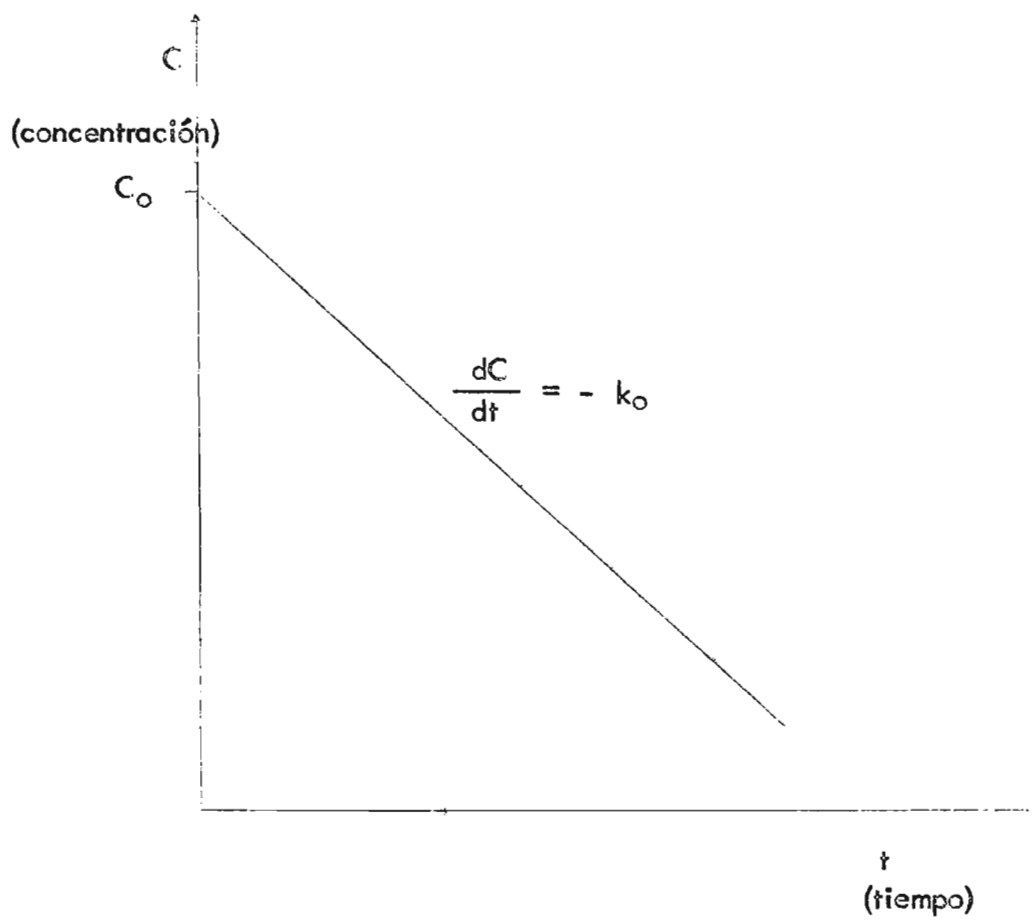
REACCIONES O PROCESOS CINETICOS DE PRIMER ORDEN

En una reacción de primer orden, la velocidad de reacción es directamente proporcional a la concentración de la sustancia reaccionante presente en cada instante . Expresada su velocidad por la ecuación :

$$- dC / dt = k_1 C \quad (\text{ecuación 5})$$

Figura 1 : Gráfica de la reacción de orden cero

$$C = - k_0 t + C_0$$



en donde el factor de proporcionalidad k_1 se llama "constante de velocidad específica de la reacción de primer orden", y expresa la fracción de material reaccionante en la unidad de tiempo .

Integrando la ecuación 5 se tiene :

$$\log C = - (k_1 / 2.303) t + \log C_0 \quad (\text{ecuación 6})$$

Si con esa ecuación se grafica C en función de t , se obtendrá una curva como la que se muestra en la figura II .

La ecuación 6 es de la forma $y = mx + b$ (línea recta), por lo cual, si se grafica $\log C$ en función de t , se obtendrá una línea recta cuya intersección con el eje vertical es $\log C_0$ y cuya pendiente m es igual a $-k_1 / 2.303$; ver figura III .

Conocido el valor de la pendiente a partir de la gráfica, se puede averiguar el valor de la constante de velocidad, dado por :

$$k_1 = - 2.303 / m$$

y con ese valor de k_1 se deduce el tiempo en el cual la concentración de la sustancia a llegado a ser, por ejemplo, el 90 % de la concentración inicial .

Despejando t de la ecuación 6, y resolviendo para $C = 0.90 C_0$ se tiene :

$$t_{0.90} = 0.104 / k_1 \quad (\text{ecuación 7})$$

En la ecuación 7 se sustituye k_1 por su valor experimental y $t_{0.90}$ representa el tiempo en el cual la concentración del medicamento a llegado a ser 90 % de la concentración inicial, lo cual significa que ha partir de ese tiempo el medicamento debe considerarse "vencido" y ya no puede garantizarse su efectividad terapéutica .

Los dos tipos de procesos cinéticos citados son los que mas frecuentemente se dan en las degradaciones de sustancias farmacéuticas. Aunque pueden ocurrir procesos de orden mayor o de orden fraccionario .

Figura II : Gráfica de la reacción de Primer Orden

$$\log C = - \frac{k_1}{2,303} t + \log C_0$$

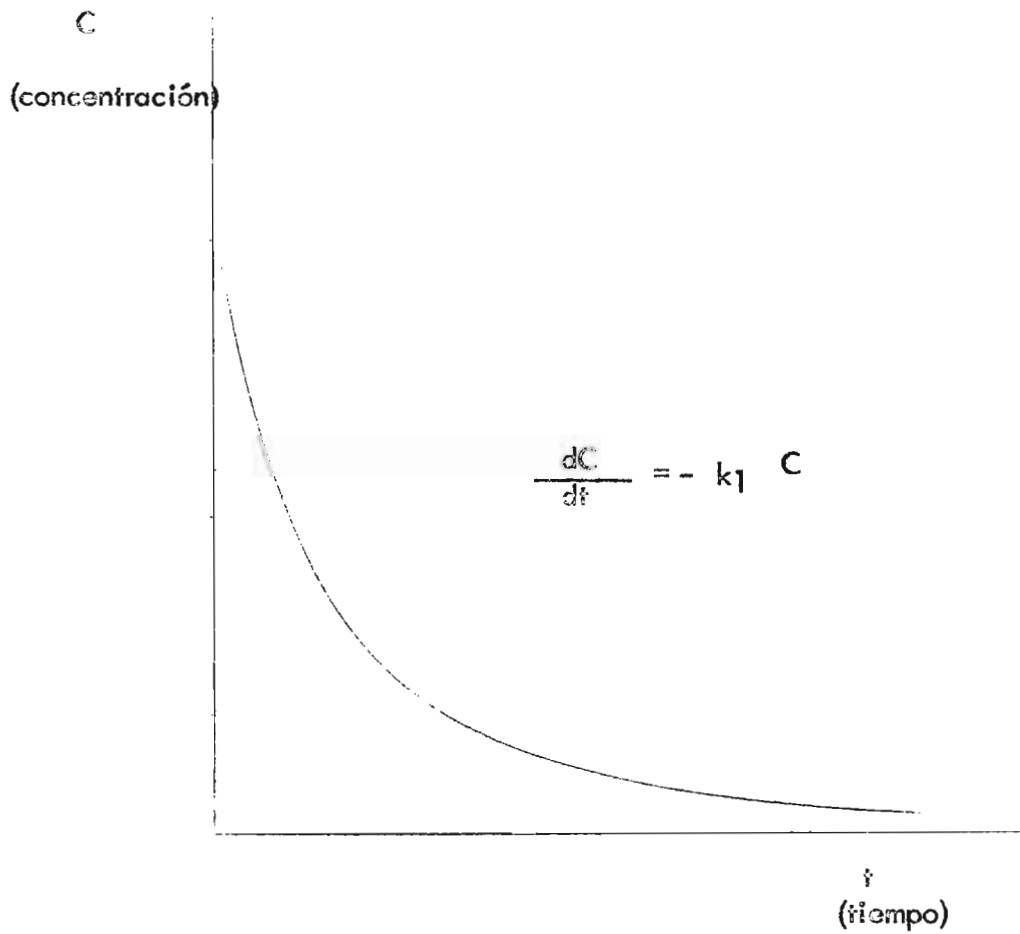
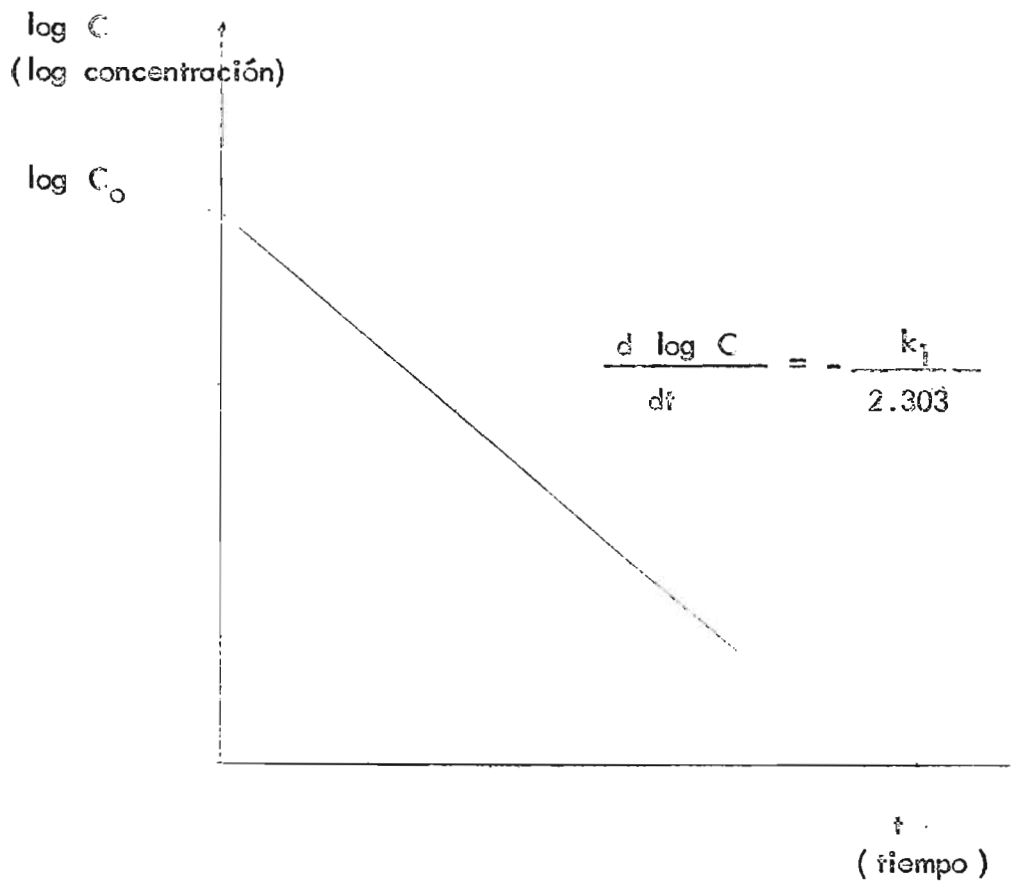


Figura III : Gráfica logarítmica de la reacción de Primer Orden.

$$\log C = -\frac{k_1}{2,303} t + \log C_0$$



EFEECTO DE LA TEMPERATURA SOBRE LA VELOCIDAD DE REACCION

Los aumentos de temperatura provocan grandes incrementos en la constante de velocidad, y por consiguiente también los provocan en la velocidad de reacción .

En el Análisis Acelerado de Estabilidad, se hace uso de la temperatura considerando que cuanto mayor es la temperatura, tanto mas rápida será la descomposición de un medicamento.

Arrhenius planteó una ecuación en la que se relaciona la variación de la constante de velocidad con la temperatura :

$$d \ln k / dT = E_a / R T^2 \quad (\text{ecuación 8})$$

en donde k es la constante de velocidad de reacción, T es la temperatura absoluta, R es la constante de los gases, y E_a es una cantidad característica de la reacción y conocida con el nombre de Energía de Activación .

Integrando la ecuación 8 se tiene :

$$\log k = -(E_a / 2.303 R) 1/T + Cte \quad (\text{ecuación 9})$$

Si se grafica $\log k$ en función de $1/T$, se obtiene una línea recta con pendiente igual a $- E_a / 2.303 R$. Ver figura IV .

Si a cierta descomposición de un medicamento, se le calculan el orden de reacción, y la constante de velocidad específica a dos distintas temperaturas muy superiores a la del ambiente, puede averiguarse, la k a temperatura ambiental por extrapolación .

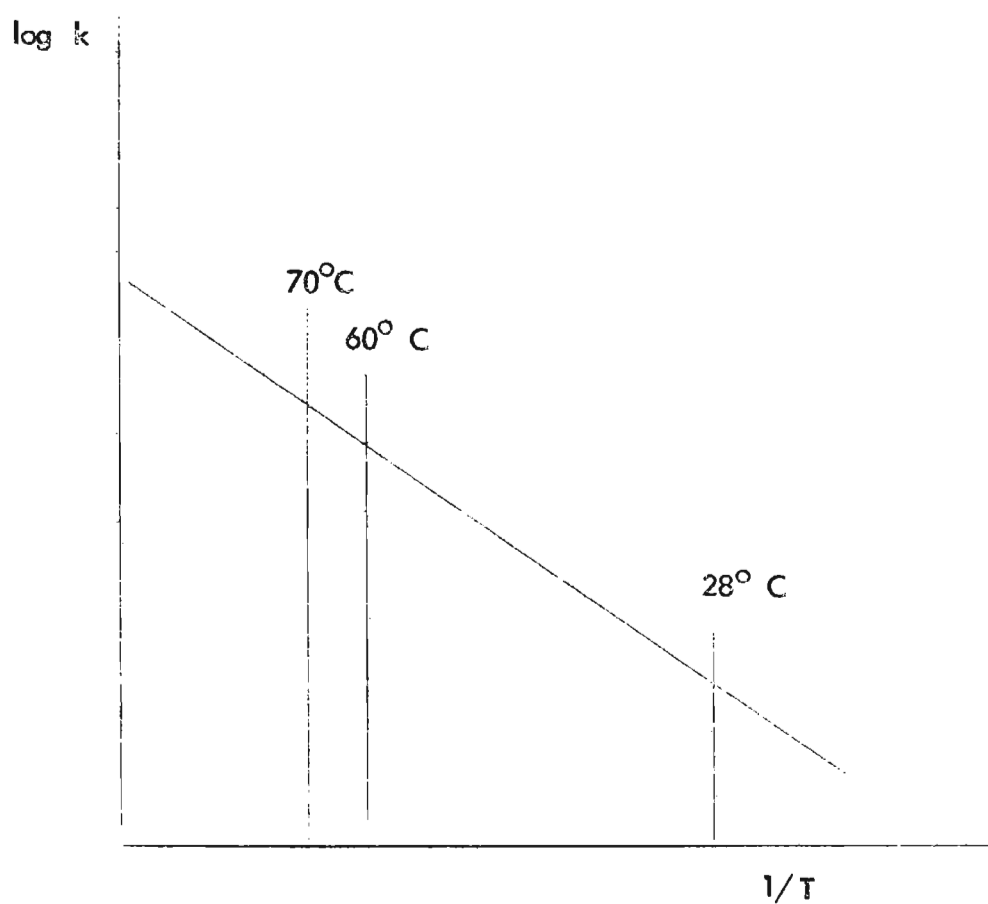
Con ese valor de k a la temperatura del ambiente se puede calcular el tiempo en el cual la concentración del medicamento llegará a ser, por ejemplo, el 90 % de la concentración inicial, haciendo uso de la ecuación correspondiente a la degradación particular que se estudia .

Ese valor de t será el "tiempo de vida" del medicamento, o sea el tiempo durante el cual sus propiedades terapéuticas permanecen intactas .

Si a la fecha de fabricación se suma el tiempo de vida del medicamento, se tendrá la "fecha de vencimiento" que ha de anotarse en el envase del producto para tener seguridad en cuanto a su consumo con confianza .

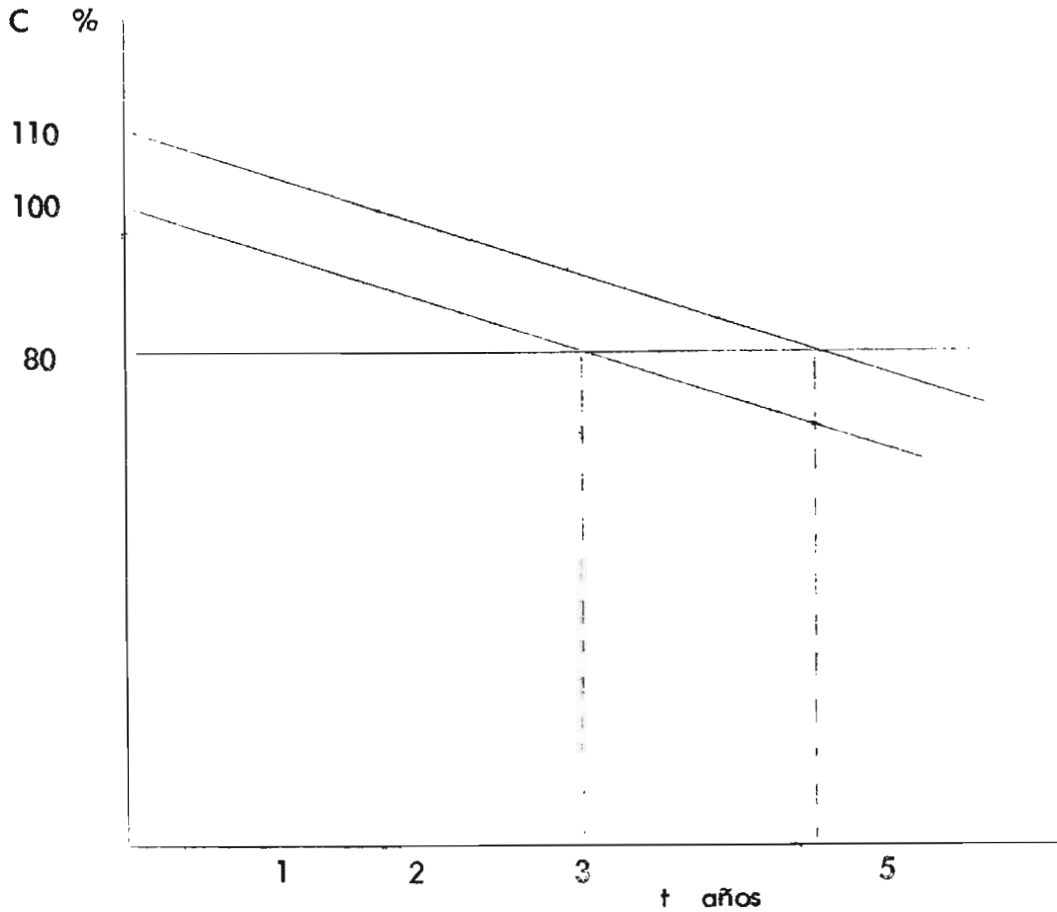
Figura IV : Gráfica logarítmica de la ecuación de Arrhenius mostrando la dependencia de la constante de velocidad con la temperatura absoluta.

$$\log k = - \frac{E_a}{2,303} \cdot \frac{1}{T} + \text{Cte}$$



Si los datos extrapolados muestran que el tiempo para mantener la potencia del medicamento a temperatura ambiente es corto, es posible prolongar la vida del producto por medio de la adición de un pequeño "porcentaje de reserva" el cual hará que la línea de degradación pase por el mínimo requerido mucho tiempo después que el que le correspondería normalmente. Ver figura V.

Figura V : Gráfica de una degradación de orden cero mostrando el efecto que se produce en la vida del producto, cuando se adiciona un pequeño porcentaje sobre el indicado en la etiqueta .



3.. GENERALIDADES Y PROPIEDADES QUIMICAS DEL ACIDO ASCORBICO

3.. GENERALIDADES Y PROPIEDADES QUIMICAS DEL ACIDO ASCORBICO

Generalidades (12, 13, 14)

Nombres : Acido Ascórbico
Vitamina C
Acido Cevitámico

Nombres históricos : Acido Hexurónico
Vitamina Antiescorbútica

Presentación : Cristales blancos inodoros que funden a 190°C con descomposición parcial . Dextrógiro .

El ácido ascórbico se encuentra difundido en los vegetales , principalmente en los frutos cítricos .

Se absorbe en el trayecto gastrointestinal . Como es hidrosoluble, su absorción no depende de la presencia de sales biliares en el intestino delgado . Después de metabolizado se excreta por la orina .

Constituye un elemento esencial en la formación de la sustancia intercelular y el colágeno . Por ser reversiblemente oxidable es importante para mantener los sistemas de oxidación-reducción y la respiración celular .

La enfermedad causada por insuficiencia de Vitamina C es el Escorbuto, cuyo trastorno principal es la imposibilidad de formar las fibras del tejido conjuntivo ; los síntomas mas frecuentes son : anemia, pérdida de peso, fragilidad ósea, pérdida de la dentadura y frecuentes hemorragias ; los desórdenes óseos predominan en la infancia por ser esta edad el período en que la formación del colágeno es mas activa . La muerte por escorbuto es debida casi siempre a hemorragias internas .

La acción antiescorbútica de la vitamina C, la tienen también algunas de sus sales por ejemplo : la sal de sodio, de cobre, de manganeso, y de hierro, y también las sales de aminos orgánicas (por ejemplo : de mono etanol amina y de quinina) . Ninguno de los derivados simples es activo (ejemplo : el derivado acetónico, el dimetil éter, el dehidro compuesto, el ácido imino-ascórbico) .

4.. PREPARADOS FARMACEUTICOS LIQUIDOS TIPO JARABE

4. . PREPARADOS FARMACEUTICOS LIQUIDOS TIPO JARABE .

Los jarabes, por tradición, son soluciones concentradas de azúcar a las que se añaden medicamentos y sabores apropiados.

Actualmente el término "jarabe" ha venido a incluir todas las preparaciones dulces, viscosas, que contienen ingredientes terapéuticos (17, 18)

Los vehículos usados actualmente en las preparaciones farmacéuticas tipo jarabe, pueden clasificarse en cuatro grupos :

- a) Solución de poliol
- b) Solución de azúcar
- c) Mezcla de polioles
- d) Mezcla de azúcar y poliol (18) .

En el presente estudio se elaboraron seis bases distintas de vehículo tipo jarabe, que se enmarcan en la clasificación mencionada ; ver tabla II .

En la formulación se usaron, para dar cuerpo al jarabe : sacarosa, polioles y agua ; se usaron también : un agente tensoactivo (polisorbato 80) para lograr la distribución uniforme de las vitaminas oleosolubles, agentes conservadores (parabenos) para evitar la proliferación bacteriana y fungosa, agentes espesantes (CMC) para que el aspecto de la preparación fuera lo más parecida posible al jarabe clásico, y edulcorantes sintéticos (sacarina) para intensificar el sabor (19) .

La Sacarosa es un disacárido que consta de una unidad de alfa-glucosa y una de beta-fructosa . Se presenta en forma de cristales o polvo cristalino, blancos . A diferencia de la lactosa y dextrosa, la sacarosa no reduce la solución de Fehling . En solución diluida, la sacarosa provee un excelente sustancia nutritiva para bacterias y hongos . Es fermentable, y en soluciones acuosas diluidas fermenta y se convierte en alcohol y finalmente en ácido acético . La hidrólisis de la sacarosa es llamada "inversión", término que se refiere al cambio de signo en la rotación óptica, pues la sacarosa es dextrógira, y la mezcla de glucosa y levulosa resultante es levógira (14) .

El jarabe U.S.P. es una solución de sacarosa muy cercana a la saturación, la cual es una condición que retarda el crecimiento de microorganismos . El inconveniente que presenta es que, bajo condiciones de temperatu-

ra cambiante, la solución saturada puede cristalizar una parte de la sacarosa (14).

Los polioles mas usados en preparaciones farmacéuticas tipo jarabe son : glicerina, sorbitol, propilen glicol, y glucosa líquida (jarabe de maíz) (3,5, 6) . En este estudio solo se utilizan los dos primeros .

El Sorbitol químicamente es un miembro hexahídrico de la familia de los alcoholes polihídricos (polioles) . Es un sólido cristalino blanco soluble en agua ; en esta forma tiene aproximadamente el mismo valor nutritivo que los azúcares (4 calorías por gramo) . La solución de sorbitol al 70 % es un líquido de consistencia de jarabe, transparente, incoloro, de sabor dulce, miscible con agua, glicerina y propilen glicol . Es muy útil debido a que tiene un sabor agradable no empalagoso (60 % de la dulzura de la sacarosa) y ayuda a que no cristalice el vehículo en la tapa de los frascos ; además ayuda a estabilizar algunas sustancias que son inestables en otros vehículos y dá a la preparación cierta viscosidad . A diferencia de los azúcares, no se descompone a elevadas temperaturas, ni tampoco durante largos almacenajes a temperaturas ordinarias (14, 17, 18) .

La Glicerina es el propanotriol, líquido incoloro, transparente, siruposo, con sabor dulce . Es higroscópico por lo que se usa como humectante . La adición de glicerina a vehículos tipo jarabe lo hace más resistente a la cristalización en la tapa de los frascos (14) .

El polisorbato 80 , de nombre químico : mono oleato de sorbitán poli-oxietilénico, es un éster oleico del sorbitol y de sus anhídridos, condensados con polímeros de óxido de etileno . Pertenece a una serie de agentes de actividad superficial no iónico con excelentes caracteres hidrófilo y líofilo . Es muy útil para suspender o emulsionar sustancias no miscibles . El nombre registrado por Atlas Powder Company es Tween 80 . (14, 18) .

El Metil Paraben y el Propil Paraben son : p-hidroxibenzoato de metilo y p-hidroxibenzoato de propilo, respectivamente . Son cristales incoloros, poco solubles en agua, solubles en grasas y glicerina . Usado como conservador en preparaciones farmacéuticas y cosméticas por su valor altamente bactericida y fungicida . Las combinaciones de ésteres del ácido p-hidroxibenzoico tienen un valor antiséptico sinérgico, es decir, que el efecto de la combinación es mayor que el efecto total de los componentes, calculado por separado (14) .

Carboxi Metil Celulosa, cuya abreviación es CMC, es un compuesto aniónico derivado de la celulosa que posee muchas propiedades similares a las gomas naturales, se usa para proporcionar viscosidad a las soluciones acuosas y es-

tabilizar las emulsiones de aceite en agua (14) .

Entre los edulcorantes sintéticos mas usados modernamente están la sacarina y los ciclamatos. En este trabajo solo se utilizó la sacarina .

La Sacarina es la O-benzosulfimida, se presenta en forma de cristales o polvo cristalino blanco. Es muy potente como edulcorante, 60 mg de sacarina tienen igual potencia edulcorante que 30 g de sacarosa. Se usan mucho sus sales (sódica y cálcica) debido a su mayor solubilidad en soluciones neutras (14) .

5. . PARTE EXPERIMENTAL

5. . PARTE EXPERIMENTAL

El experimento está constituido de varias etapas :

- a) Preparación de la forma farmacéutica .
- b) Envasado apropiado para el Análisis Acelerado de Estabilidad.
- c) Exposición al calor .
- d) Determinación de la concentración .
- e) Tabulación de los datos obtenidos .

a) Preparación de la forma farmacéutica .

Se prepararon seis tipos de jarabes con las mismas vitaminas, conservadores, olor y atmósfera inerte ; y se varió solamente el vehículo al cual se incorporaron los componentes indicados en iguales concentraciones (19) .
Tabla I y Tabla II .

Para la elaboración de las formas se usaron recipientes de vidrio Pyrex, agitadores mecánicos de acero inoxidable y agua desmineralizada, esto último para evitar al máximo la presencia de iones de metales pesados pues catalizan notablemente la descomposición de la Vitamina C (15,12) .

En las preparaciones ensayadas se usó una atmósfera inerte debido a que la presencia de oxígeno acelera notablemente la oxidación del ácido ascórbico. Esta atmósfera inerte fué producida por la misma preparación en lugar de introducirle una prefabricada. Esta atmósfera inerte mencionada, era producida por la presencia de Carbonato de Sodio y Acido Cítrico, los cuales en solución acuosa reaccionan entre sí produciendo CO_2 , éste llena la cámara gaseosa del recipiente en el que es envasada la muestra, constituyendo una atmósfera de protección contra la oxidación (20) .

El pH de cada jarabe quedó ajustado en un rango de 3 a 4, el cual era favorable a la estabilidad del ácido ascórbico (10) .

b) Envasado apropiado para el Análisis Acelerado de Estabilidad.

Se dispuso, para cada uno de los jarabes preparados, de 15 frascos de color ámbar, tapa de rosca, de 60 ml de capacidad .

Se colocó en cada uno de ellos una alícuota de 50 ml de jarabe y se expusieron a la acción del calor (8, 9) .

Tabla I : Componentes que se mantuvieron constantes en la elaboración de las preparaciones ensayadas.

		para 5 ml	para 1000 ml
VITAMINAS	Clorhidrato Tiamina	1.5 mg	0.3 g
	Nicotinamida	10.0 mg	2.0 g
	Acido Ascórbico	120.0 mg	24.0 g
	Riboflavina	1.0 mg	0.2 g
	Acido Fólico	0.5 mg	0.1 g
	Alcohol d-pantotenílico	4.0 mg	0.8 g
	Vitamina A	5000 U	1.000.000 U
	Vitamina D ₃	1000 U	200.000 U
CONSERVADOR	Metil paraben		1.5 g
	Propil paraben		0.5 g
ATMOSFERA INERTE	Carbonato sódico		0.83 g
	Acido Cítrico		7.0 g
OLOR Y SABOR	Aceite esencial Naranja		c.s.



Tabla II. . FORMULAS USADAS EN LA PREPARACION DE VEHICULOS TIPO JARABE .

Ingredientes	1	2	3	4	5	6
Sacarosa	85.0 g			60.0 g	60.0 g	
Jarabe U.S.P.			9.3 ml			
Glicarina			2.5 ml			
Sacarina Sódica	0.3 g			0.1 g	0.1 g	0.1 g
Polisorbato 80	1.0 g	1.0 g	1.0 g	1.0 g	2.5 g	1.0 g
Carboxi Metil Celulosa						1.0 g
Solución de Sorbitol al 70 %		csp 100.0 ml	28.2 ml	30.0 ml		60.0 ml
Agua desmineralizada	csp 100.0 ml		csp 100.0 ml	csp 100.0 ml	csp 100.0 ml	csp 100.0 ml

Este envasado en varios frascos se hizo para evitar que la remoción de varias muestras de un mismo frasco provocara disturbios en la presión del gas inerte que estaba en la parte superior del envase (11 - a), de esta manera cada frasco era una muestra para la determinación de la concentración .

Se usaron envases de color ámbar para impedir el paso de la luz de longitud de onda de la zona ultra-violeta del espectro, la que cataliza la deshidrogenación del ácido ascórbico (16) .

c) Exposición al calor .

Se dispuso de estufas con termostato, las cuales fueron ajustadas a 60° , 70° y 80° C. En cada una de ellas se introdujeron 5 frascos de cada una de las preparaciones .

Cada siete días se sacó una muestra de cada jarabe de la estufa de 60° C, cada cuatro días de la de 70° C y cada dos días de la de 80° C , con el objeto de determinar la concentración de ácido ascórbico después de los determinados períodos de calentamiento (8, 9) .

d) Determinación de la concentración .

Cada muestra extraída de la estufa, se introdujo inmediatamente en un baño de agua fría para detener la descomposición acelerada y se procedió a determinar la concentración del ácido ascórbico (11-a) .

La determinación del ácido ascórbico por titulación con 2,6 dicloro fenol indofenol, fué sugerida originalmente por Tillmans (1927), en la cual el dicloro fenol indofenol oxida el ácido ascórbico y sirve como su propio indicador .

El método original de Tillmans ha sido modificado un gran número de veces ; una de esas modificaciones es la que se usó en este trabajo, se detalla a continuación (13, 14, 21) :

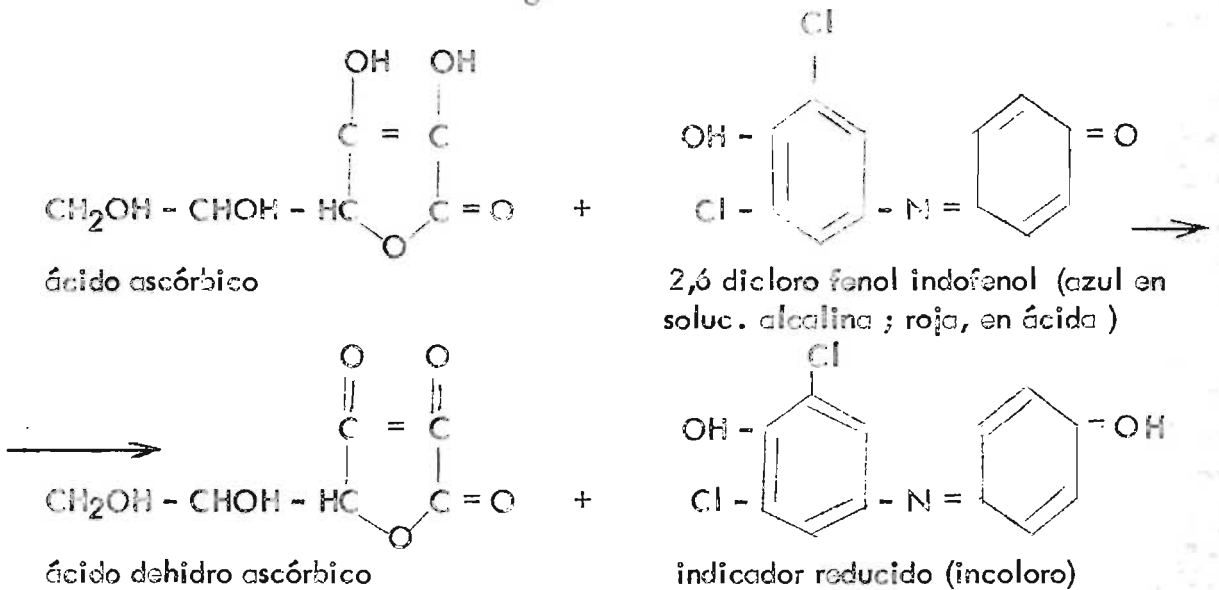
La solución valorante es una dilución de 2,6 dicloro fenol indofenol sódico en agua a pH básico, esta basicidad es la que hace que el dicloro-fenol indofenol sea azul .

La solución a valorar es una dilución de ácido ascórbico a pH ácido .

Cuando la solución valorante cae en la de pH ácido toma un color rojo que se desvanece rápidamente por la acción reductora del ácido ascórbico. Al llegar al punto final, un pequeño exceso de la solución valorante da-

rá un leve tono rosado a la solución valorada .

La reacción es la siguiente :



Valoración del ácido ascórbico

En un frasco volumétrico de 100 ml, poner una cantidad del problema equivalente a 50 mg (1 cc de jarabe multivitamínico) de ácido ascórbico . Agregar 20 ml de ácido metafosfórico acético, diluir con agua hasta el enrase, y mezclar bien .

Medir exactamente, en un frasco de 50 ml, un volumen de la dilución acuosa equivalente a cerca de 1 mg de ácido ascórbico (2 cc de la dilución anterior), adicionar 5 ml de ácido metafosfórico acético y titular con dilución normalizada de dicloro fenol indofenol, hasta que el color rosado persista por lo menos 5 segundos .

Corregir para el volumen de dicloro fenol indofenol consumido por una mezcla de 5.5 ml de ácido metafosfórico acético y 15 ml de agua .

e) Tabulación de los datos obtenidos .

Los datos obtenidos durante el experimento fueron tabulados para cada vehículo por separado en la Tabla III , donde se da la concentración para diferentes períodos de tiempo y para cada temperatura usada . El tiempo t está dado en días y la concentración C en mg/5 cc ; se da también el valor de pH y la densidad respectivos .

6.. CALCULOS Y GRAFICOS OBTENIDOS

6.. CALCULOS Y GRAFICOS OBTENIDOS

Los cálculos y los gráficos fueron realizados para todos los vehículos ensayados .

Con los datos obtenidos durante el experimento (tabla III), se graficó C (la concentración de Vitamina C) en función del tiempo t, para cada temperatura usada (figuras VI) ; indicando el rango del error experimental de cada punto .

A simple vista puede apreciarse la linealidad de los datos experimentales, lo cual significa que la degradación es una reacción de orden cero.

Usando la ecuación correspondiente a la reacción de orden cero

$$C = - k_0 t + C_0 \quad (\text{ecuación 2, ver pag 7})$$

se procedió a ajustar los datos experimentales a la mejor línea recta mediante el método de mínimos cuadrados (22), ver apéndice I .

La pendiente de cada recta C (t), es la constante de velocidad específica k_0 , a la temperatura correspondiente.

Las constantes de velocidad específica k_0 , y las temperaturas absolutas correspondientes se han colocado en la tabla IV .

Usando las constantes de velocidad k_0 para altas temperaturas, se procedió a graficar $\log k_0$ en función del inverso de la temperatura absoluta $1/T$, tal como exige la ecuación de Arrhenius (figuras VII)

$$\log k = - (E_a / 2.303 R) . 1/T + Cte \quad (\text{ecuación 9, pag 12})$$

La naturaleza lineal de la gráfica resultante es un excelente indicio de que el método es útil para la predicción de velocidades de degradación a bajas temperaturas por extrapolación directa . La ecuación lineal correspondiente calculada mediante el método de mínimos cuadrados y la desviación que sufre el $\log k_0$ experimental respecto a la ecuación calculada ($S \log k_0$), son dados en cada gráfica .

Los valores de k_0 a bajas temperaturas deducidas por extrapolación (tabla V), pueden ser usados en la ecuación 4 (pag 7)

$$t = 0.40 C_0 / k_0$$

para determinar el tiempo para el cual la concentración de ácido ascórbico a llegado a ser 72 mg / 5cc, es decir 60 % de la concentración inicial (8, 23) ; los valores de las variaciones de k a bajas temperaturas y los tiempos de vencimiento predichos están en la tabla V .

Una muestra de cada jarabe se mantuvo en almacenaje a la temperatura del ambiente, (se trabajó en el Laboratorio de la Facultad de Ciencias químicas, en donde la temperatura ambiental es un poco mayor que la temperatura ambiental promedio de San Salvador), midiéndose la concentración del ácido ascórbico todos los meses (tabla VI) .

Finalmente en las figuras VIII, se graficó la línea predicha para la temperatura ambiente con los márgenes de probabilidad correspondientes (apéndice II) . En dicha gráfica se puntuaron los datos obtenidos experimentalmente para la muestra que se mantuvo en almacenaje a la temperatura del ambiente .

VEHICULO 1

VEHICULO 1

Tabla III-i : Concentración (mg/5cc) de ácido ascórbico a diferentes períodos de tiempo (días), para varias temperaturas;

55° C		65° C		75° C	
t	C	t	C	t	C
0	118. \pm 3	0	118. \pm 3	0	118. \pm 3
6	110. \pm 3	4	105. \pm 3	2	99. \pm 3
13	99. \pm 3	8	85. \pm 3	4	80. \pm 3
20	89. \pm 3	12	70. \pm 3	6	79. \pm 3
27	72. \pm 3	16	53. \pm 3	8	50. \pm 3
		20	36. \pm 3	10	25. \pm 3
		24	30. \pm 3		

pH = 3.55

d = 1.327

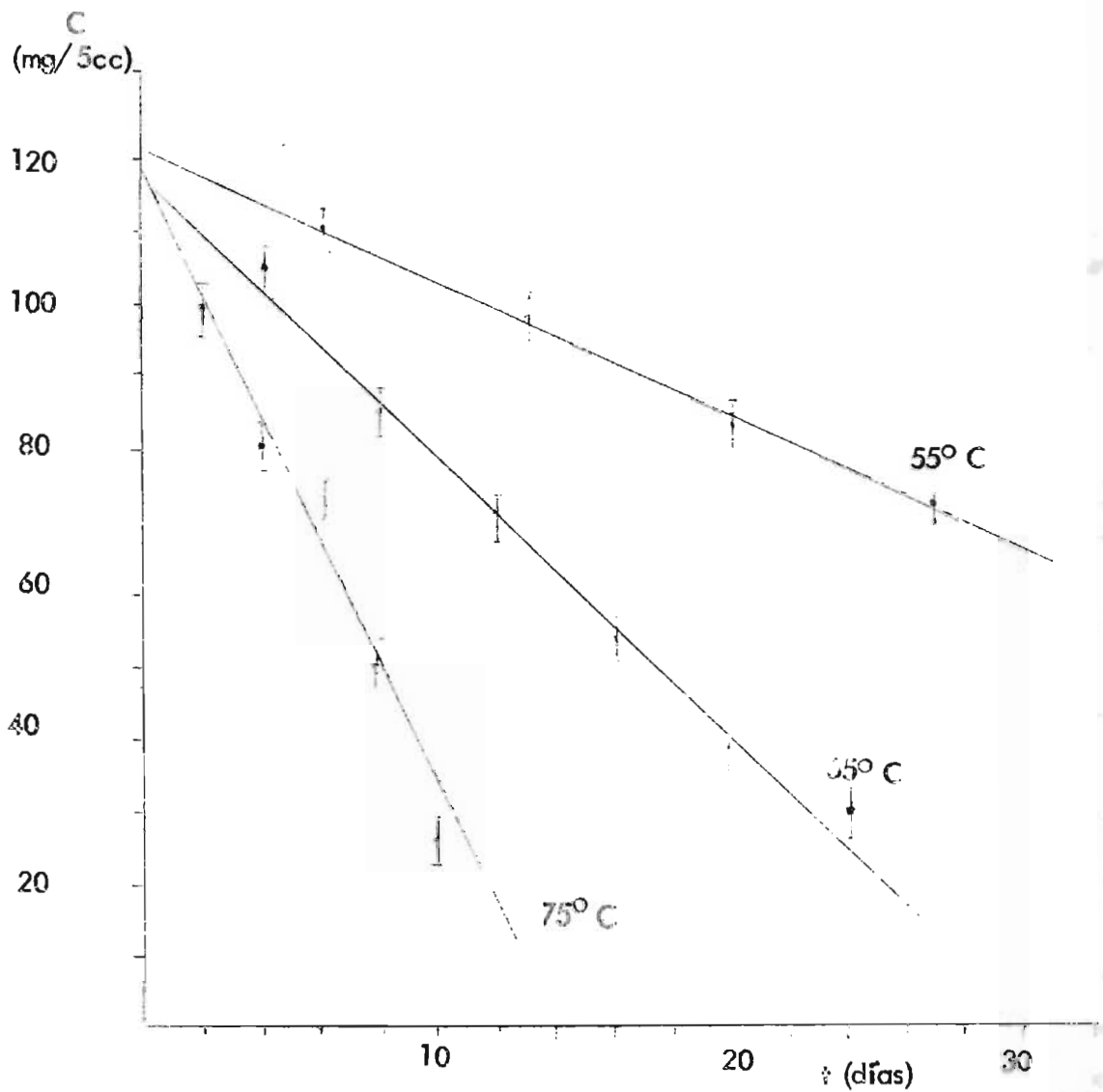
VEHICULO I

Figura VI-i : Gráfica de la degradación térmica del ácido ascórbico.

$$C = 8,635 t + 118.42 \quad (75^{\circ} \text{C}, 348^{\circ} \text{K})$$

$$C = 3,844 t + 117,75 \quad (65^{\circ} \text{C}, 338^{\circ} \text{K})$$

$$C = 1,852 t + 121,02 \quad (55^{\circ} \text{C}, 328^{\circ} \text{K})$$



VEHICULO 1

Tabla IV-i : Constantes de velocidad específica experimentales para la degradación del ácido ascórbico a altas temperaturas.

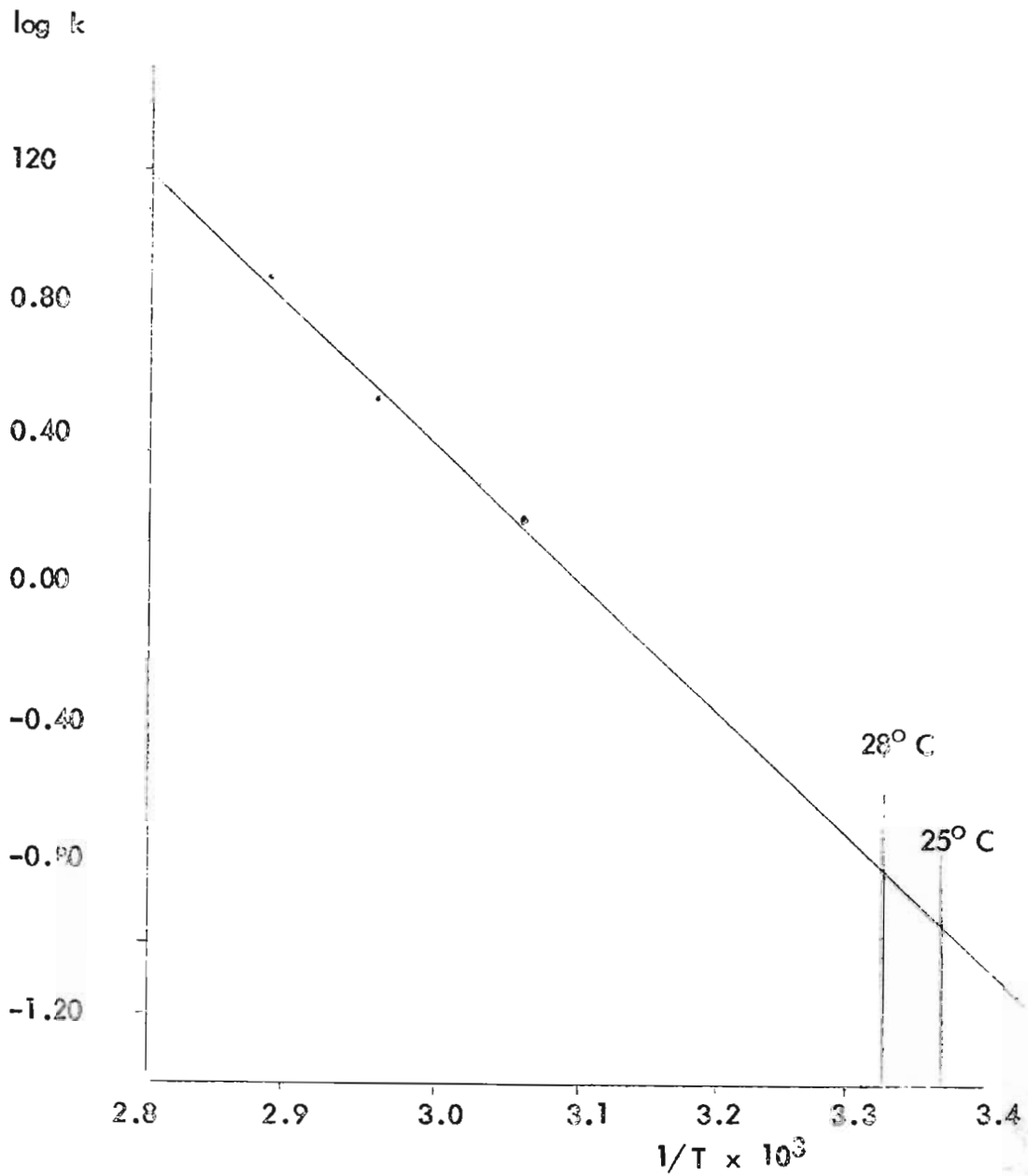
La Temperatura (T) está dada en grados kelvin y la constante de velocidad específica de la reacción de orden cero (k_0) está dada en mg/5cc . días

T	k_0
348 ^o	8.635
338 ^o	3.844
328 ^o	1.852

Figura VII-i : Gráfica logarítmica de la expresión de Arrhenius para la degradación del ácido ascórbico.

$$\log k_o = - 3,8424 (1/T \times 10^3) + 11,9664$$

$$S_{\log k_o} = 11.9 \times 10^{-3}$$



VEHICULO 1

Tabla V-i : Constantes de velocidad específica para la degradación del ácido ascórbico a bajas temperaturas, predichas mediante la ecuación de Arrhenius y tiempo en el cual la concentración llega a 60% de la concentración inicial .

La temperatura está dada en grados centígrados, la constante de velocidad de la reacción (k_0) está dada en mg/5cc. días, y el tiempo de vencimiento en años .

T	k_0	t 0.60
30°	0.1944 \pm 0.0054	0.67 \pm 0.02
28°	0.1600 \pm 0.0044	0.82 \pm 0.025
25°	0.1195 \pm 0.0033	1.09 \pm 0.03
20°	0.0714 \pm 0.0018	1.84 \pm 0.05

VEHICULO 1

Tabla VI-i : Concentración (mg/5cc) de ácido ascórbico, tomada cada treinta días, de una muestra que se tuvo en almacenaje a temperatura ambiente .

t	C
0	118
30	118
60	107
90	101

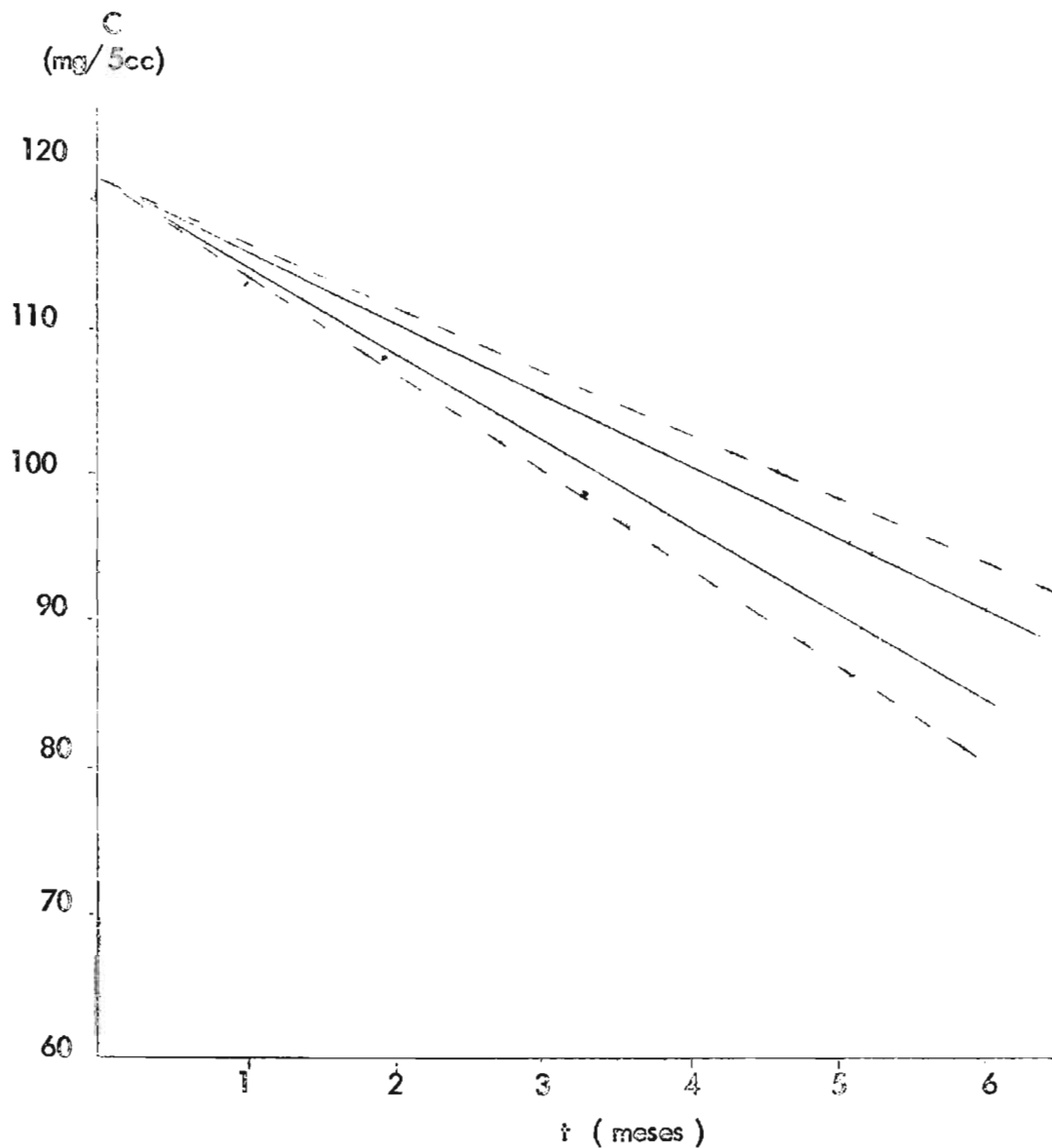
VEHICULO I

Figura VIII-i : Gráfica de la degradación del ácido ascórbico a temperatura ambiente predicha mediante la ecuación de Arrhenius .

Se han indicado los puntos experimentales de la tabla VI-i para demostrar la veracidad de la predicción.

$$C = - 0.1944 t + 119.36 \quad (30^{\circ} C)$$

$$C = - 0.1600 t + 119.36 \quad (28^{\circ} C)$$



VEHICULO 2

VEHICULO 2

Tabla III-ii : Concentración (mg/ 5cc) de ácido ascórbico a diferentes períodos de tiempo (días), para varias temperaturas .

55° C		65° C		75° C	
t	C	t	C	t	C
0	118 \pm 3	0	118 \pm 3	0	118 \pm 3
6	115 \pm 3	4	108 \pm 3	2	98 \pm 3
13	106 \pm 3	8	94 \pm 3	4	88 \pm 3
20	99 \pm 3	12	82 \pm 3	6	79 \pm 3
27	92 \pm 3	16	73 \pm 3	8	69 \pm 3
		20	55 \pm 3	10	53 \pm 3
		24	50 \pm 3	12	46 \pm 3
		28	35 \pm 3	14	20 \pm 3

pH = 3.90

d = 1.303

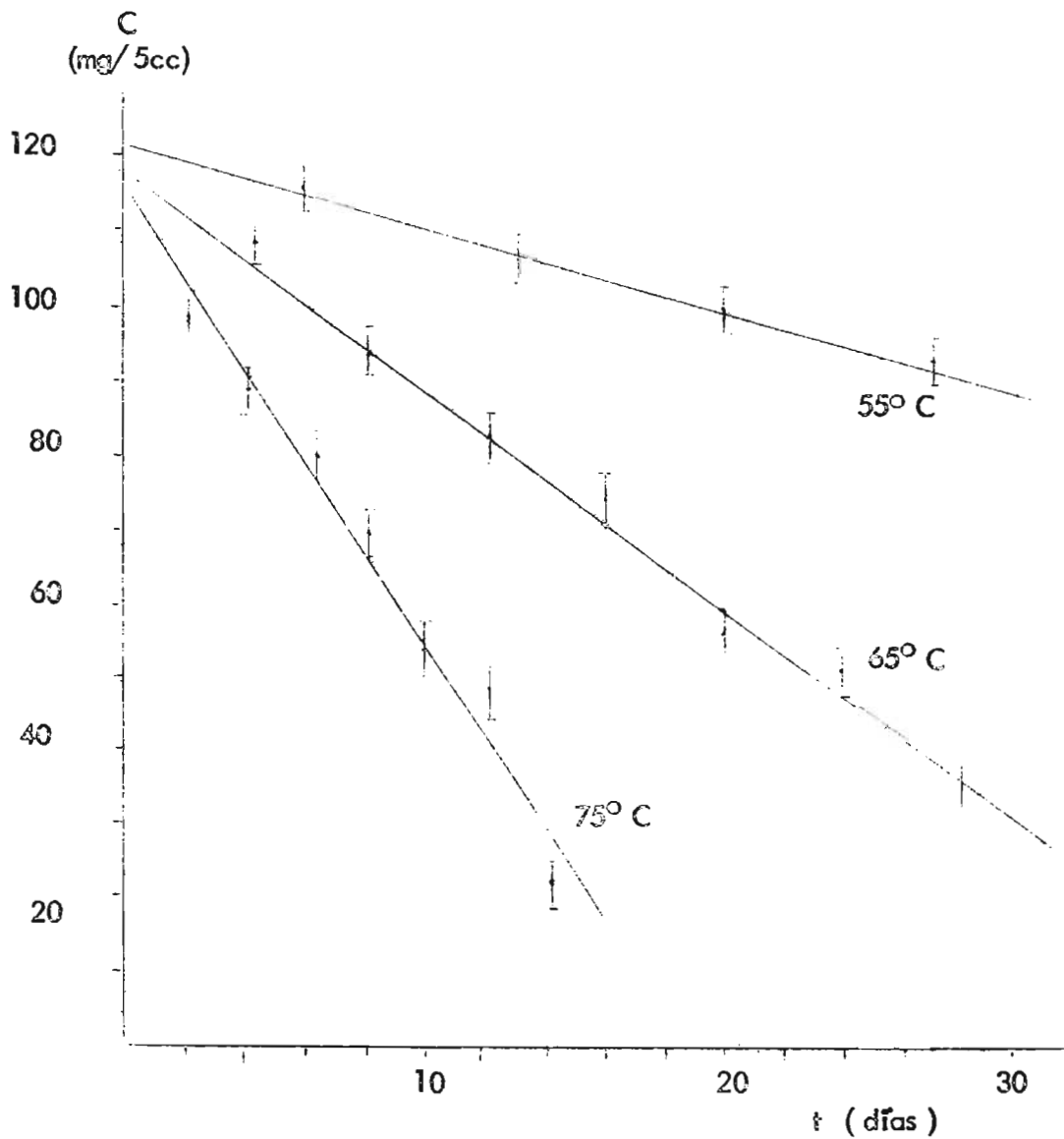
VEHICULO 2

Figura VI-ii : Gráfica de la degradación térmica del ácido ascórbico.

$$C = - 6.162 t + 116.36 \quad (75^{\circ} \text{C}, 348^{\circ} \text{K})$$

$$C = - 2.959 t + 113.78 \quad (65^{\circ} \text{C}, 320^{\circ} \text{K})$$

$$C = - 1.087 t + 121.21 \quad (55^{\circ} \text{C}, 328^{\circ} \text{K})$$



VEHICULO 2

Tabla IV-ii : Constantes de velocidad específica experimentales para la degradación del ácido ascórbico a altas temperaturas .

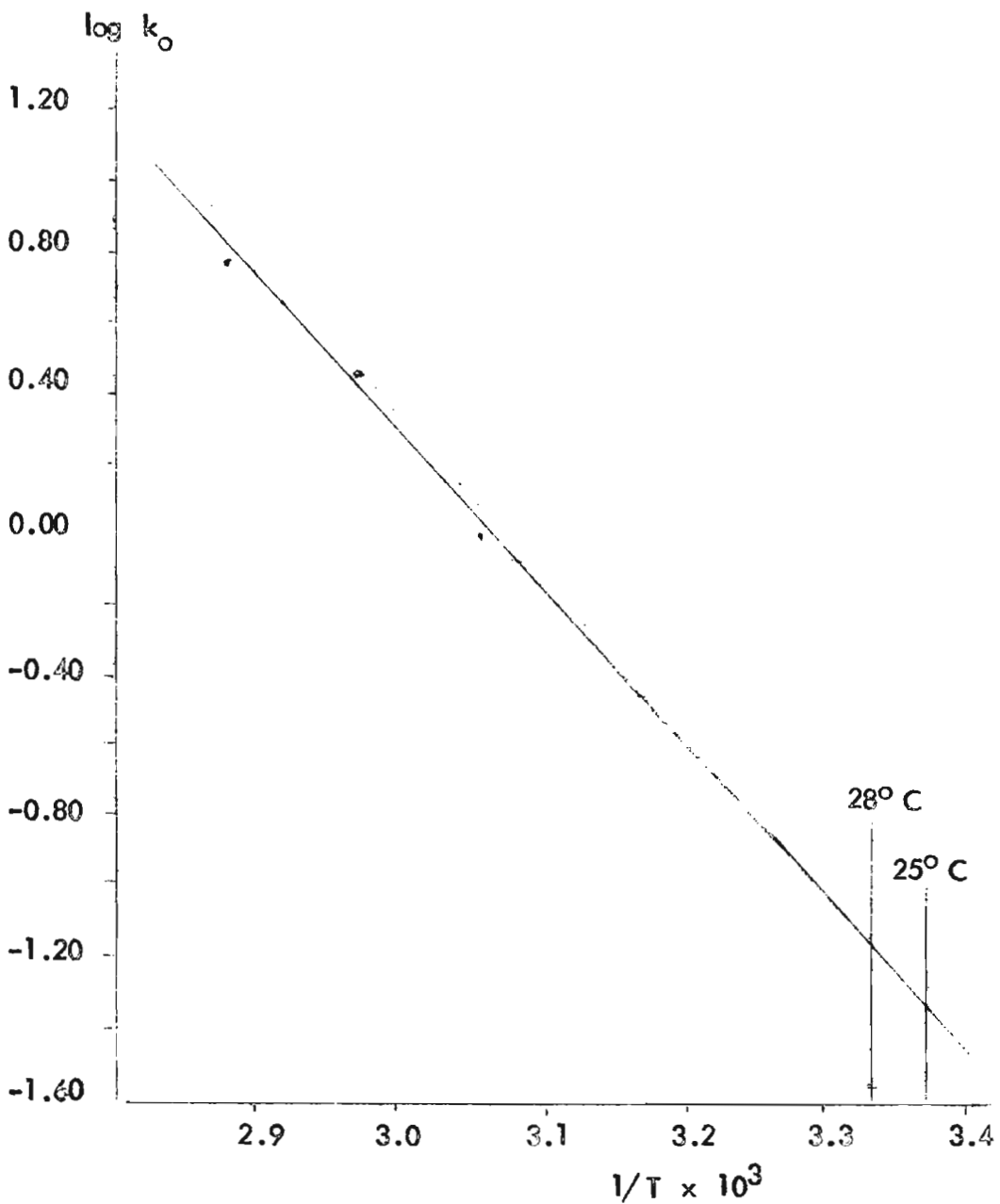
La temperatura (T) está dada en grados kelvin y la constante de velocidad específica de la reacción de orden cero (k_0), está dada en mg/5cc . días .

T	k_0
348°	6.162
338°	2.959
328°	1.087

VEHICULO 2

Figura VII-ii : Gráfica logarítmica de la expresión de Arrhenius para la degradación del ácido ascórbico .

$$\log k_o = - 4.3369 (1/T \times 10^3) + 13.2683$$
$$S_{\log k_o} = 21.0 \times 10^{-3}$$



VEHICULO 2

Tabla V-ii : Constantes de velocidad específica para la degradación del ácido ascórbico a bajas temperaturas, predichas mediante la ecuación de Arrhenius y tiempo en el cual la concentración llega a ser 60 % de la concentración inicial.

La temperatura está dada en grados centígrados, la constante de velocidad de la reacción (k_0) está dada en mg/5cc. días y el tiempo de vencimiento, en años .

T	k_0	$t_{0.60}$
30°	0.0905 \pm 0.0043	1.44 \pm 0.07
28°	0.0726 \pm 0.0035	1.80 \pm 0.08
25°	0.0522 \pm 0.0025	2.50 \pm 0.12
20°	0.0293 \pm 0.0014	4.45 \pm 0.21

VEHICULO 2

Tabla VI-ii : Concentración (mg/5cc) de ácido ascórbico, tomada cada treinta días, de una muestra que se tuvo en almacenaje a temperatura ambiente .

t	C
0	118
30	116
60	112
90	109

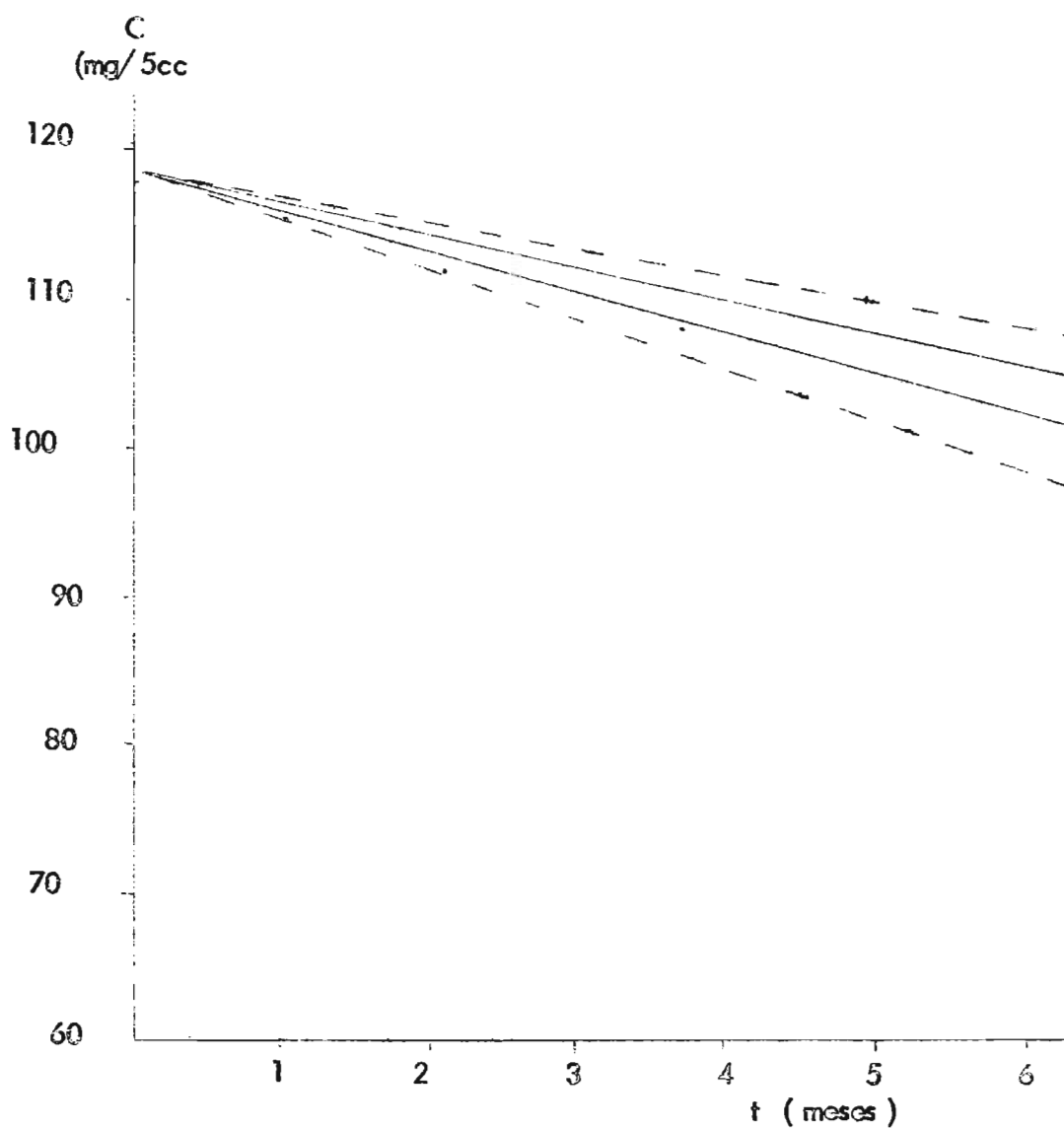
VEHICULO 2

Figura VIII-ii : Gráfica de la degradación del ácido ascórbico a temperatura ambiente predicha mediante la ecuación de Arrhenius.

Se han indicado los puntos experimentales de la tabla VI-ii para demostrar la veracidad de la predicción .

$$C = - 0.0726 t + 118.78 \text{ (28° C)}$$

$$C = - 0.0905 t + 118.78 \text{ (30° C)}$$



VEHICULO 3

VEHICULO 3

Tabla III-iii : Concentración (mg/5cc) de ácido ascórbico a diferentes periodos de tiempo (días), para varias temperaturas .

55° C		65° C		75° C	
t	C	t	C	t	C
0	121 \pm 3	0	121 \pm 3	0	121 \pm 3
6	101 \pm 3	4	94 \pm 3	2	94 \pm 3
13	82 \pm 3	8	72 \pm 3	4	85 \pm 3
20	44 \pm 3	12	53 \pm 3	6	52 \pm 3
27	37 \pm 3	16	22 \pm 3	8	41 \pm 3
		20	6 \pm 3	10	23 \pm 3

pH = 3.30

d = 1.146

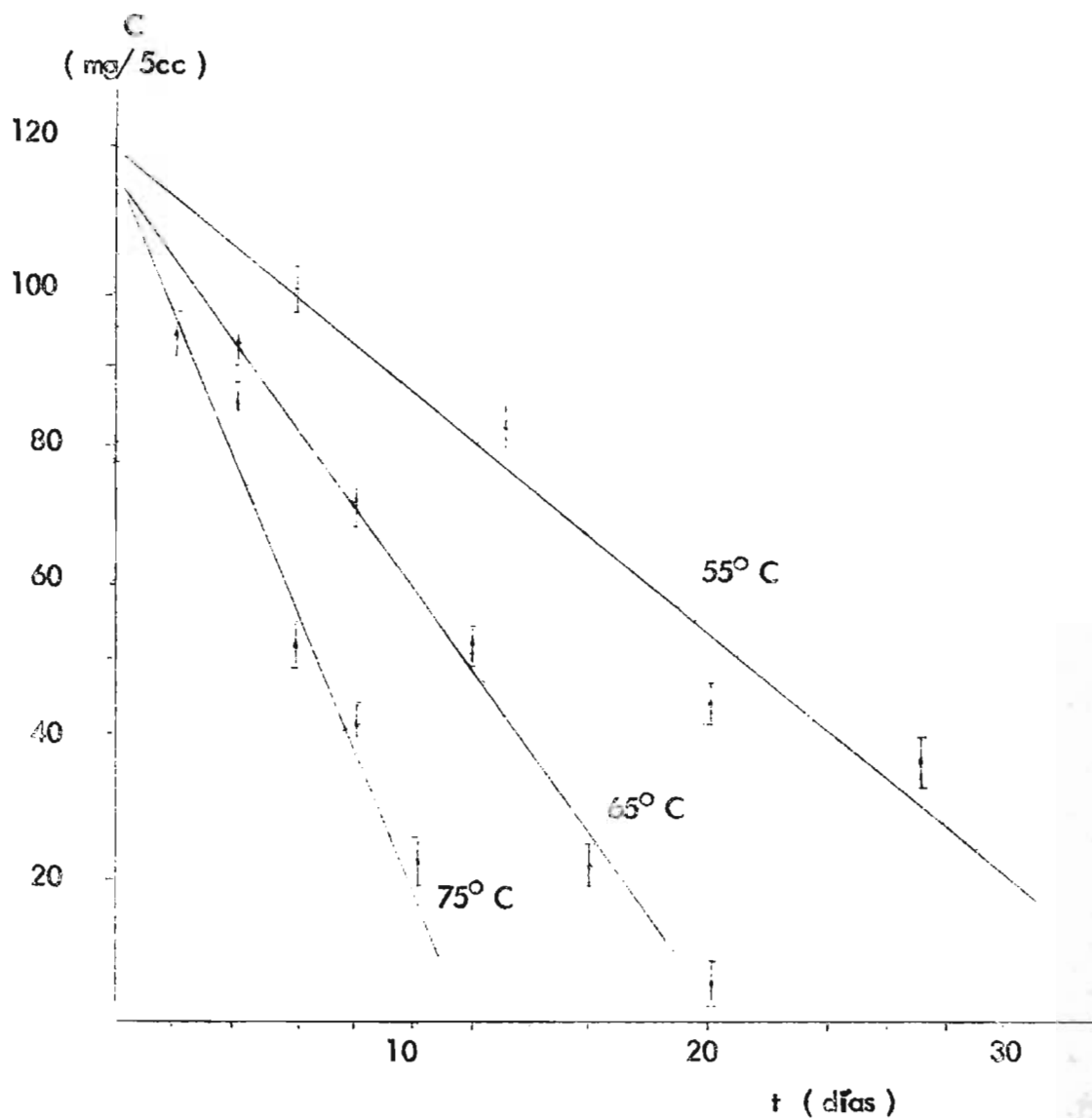
VEHICULO 3

Figura VI - iii : Gráfica de la degradación térmica del ácido ascórbico .

$$C = - 9.772 t + 117.43 \quad (75^{\circ} \text{C}, 348^{\circ} \text{K})$$

$$C = - 5.621 t + 116.77 \quad (65^{\circ} \text{C}, 338^{\circ} \text{K})$$

$$C = - 3.309 t + 120.98 \quad (55^{\circ} \text{C}, 328^{\circ} \text{K})$$



VEHICULO 3

Tabla IV-iii : Constantes de velocidad específica experimentales para la degradación del ácido ascórbico a altas temperaturas .

La temperatura (T) está dada en grados kelvin y la constante de velocidad específica de la reacción de orden cero (k_0) está dada en mg/ 5cc.días .

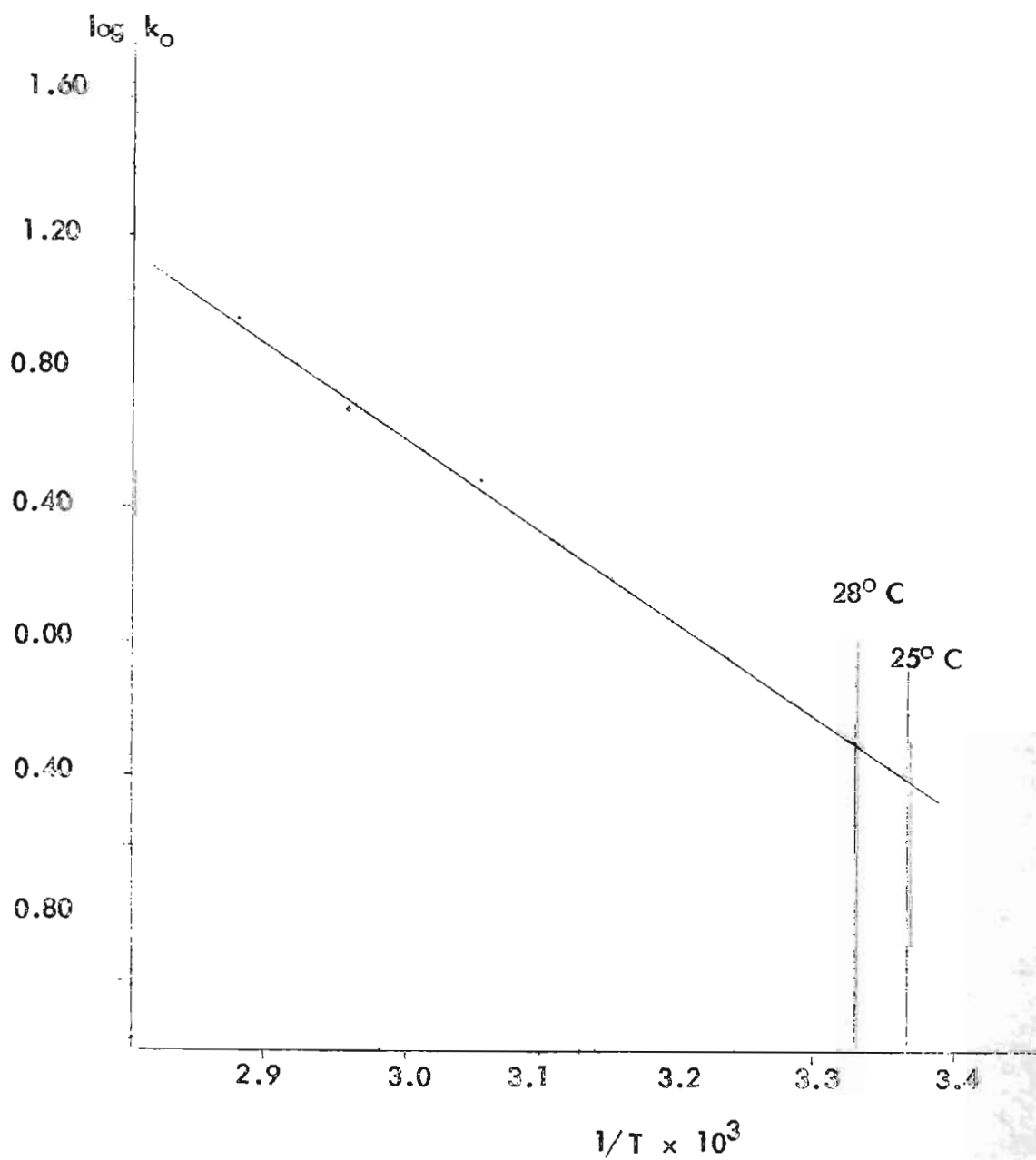
T	k_0
348°	9.772
330°	5.621
328°	3.309



VEHICULO 3

Figura VII-iii : Gráfica logarítmica de la expresión de Arrhenius para la degradación del ácido ascórbico .

$$\log k_0 = - 2.7089 (1/T \times 10^3) + 8.7706$$
$$S_{\log k_0} = 5.2 \times 10^{-3}$$



VEHICULO 3

Tabla V- iii : Constantes de velocidad específica para la degradación del ácido ascórbico a bajas temperaturas, predichas mediante la ecuación de Arrhenius y tiempo en el cual la concentración llega a ser 60 % de la concentración inicial .

La temperatura está dada en grados centígrados, la constante de velocidad de la reacción (k_o) está dada en mg/5cc.días , y el tiempo de vencimiento, en meses .

T	k_o	$t_{0.60}$
30°	0.6701 ± 0.0081	2.33 ± 0.03
28°	0.5912 ± 0.0071	2.67 ± 0.03
25°	0.4812 ± 0.0057	3.28 ± 0.04
20°	0.3351 ± 0.0040	4.71 ± 0.05

VEHICULO 3

Tabla VI-iii ; Concentración (mg/ 5cc) de ácido ascórbico tomada cada treinta días de una muestra que se tuvo en almacenaje a temperatura del ambiente .

t	C
0	121
30	96
60	77
90	61

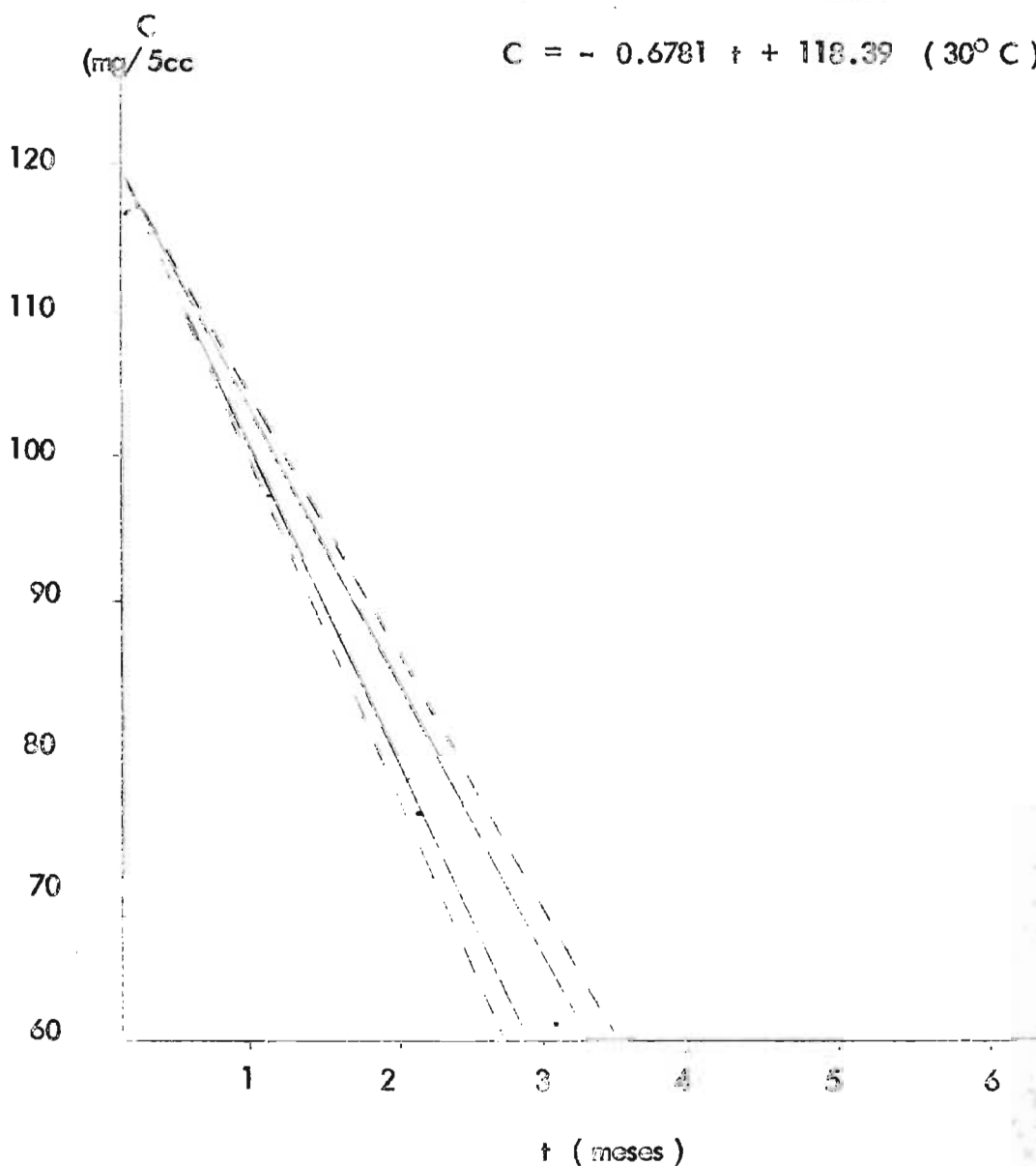
VEHICULO 3

Figura VIII-iii : Gráfica de la degradación del ácido ascórbico a temperatura ambiente predicha mediante la ecuación de Arrhenius.

Se han indicado los puntos experimentales de la tabla VI-iii para demostrar la veracidad de la predicción.

$$C = - 0.5912 t + 118.39 \quad (28^{\circ} C)$$

$$C = - 0.6781 t + 118.39 \quad (30^{\circ} C)$$



VEHICULO 4

VEHICULO 4

Tabla III-iv : Concentración (mg/5cc) de ácido ascórbico a diferentes períodos de tiempo (días), para varias temperaturas .

57°C		67°C		77°C	
t	C	t	C	t	C
0	121 \pm 3	0	121 \pm 3	0	121 \pm 3
6	96 \pm 3	4	82 \pm 3	2	86 \pm 3
13	61 \pm 3	8	40 \pm 3	4	50 \pm 3
20	37 \pm 3	12	7 \pm 3	6	7 \pm 3
27	5 \pm 3				

pH = 3.70

d = 1.325

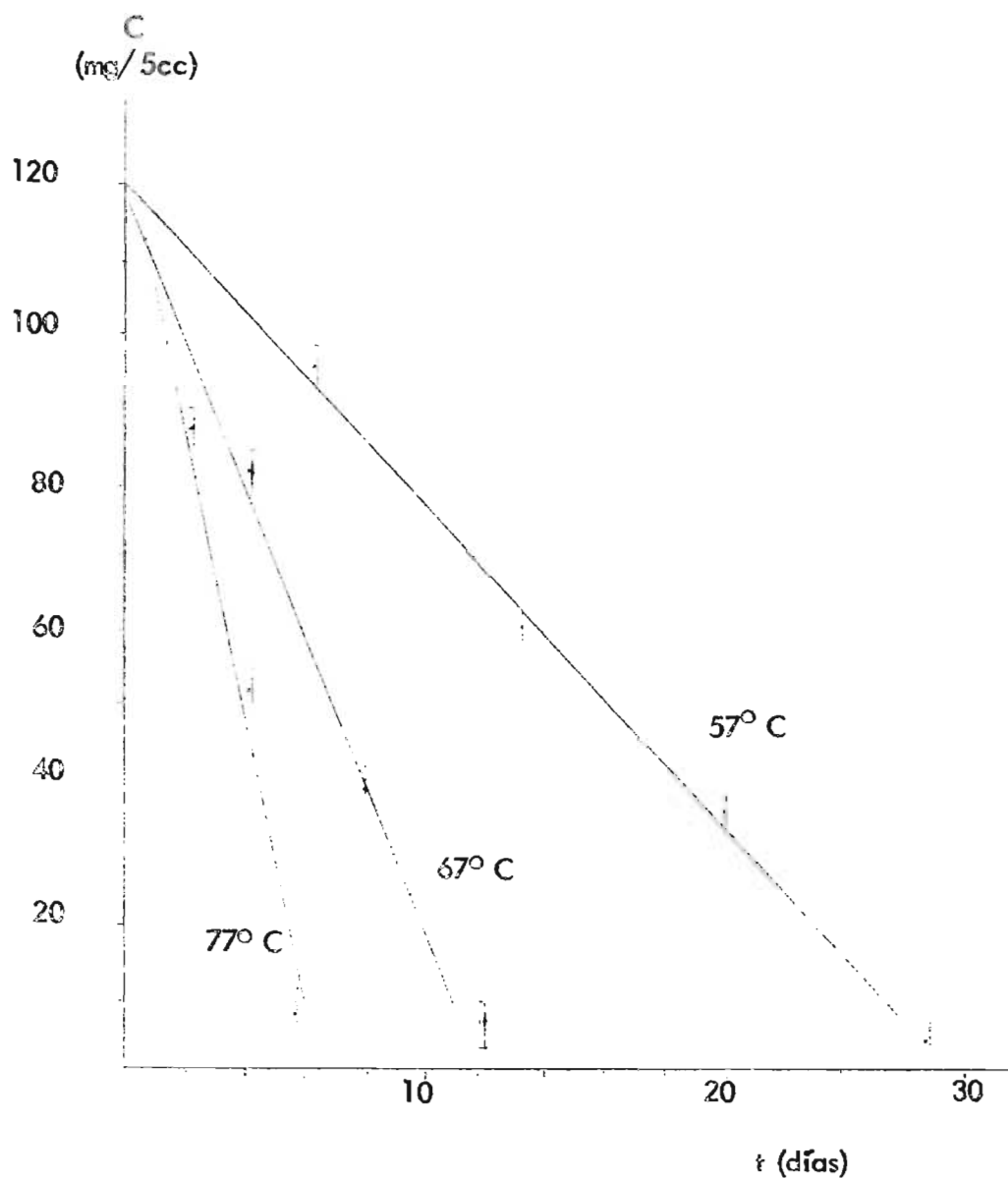
VEHICULO 4

Figura VI-iv : Gráfica de la degradación térmica del ácido ascórbico .

$$C = - 17.665 t + 118.41 \quad (77^{\circ} \text{ C}, 350^{\circ} \text{ K})$$

$$C = - 9.927 t + 119.52 \quad (67^{\circ} \text{ C}, 340^{\circ} \text{ K})$$

$$C = - 4.285 t + 120.33 \quad (57^{\circ} \text{ C}, 330^{\circ} \text{ K})$$



VEHICULO 4

Tabla IV-iv : Constantes de velocidad específica experimentales para la degradación del ácido ascórbico a altas temperaturas .

La temperatura (T) está dada en grados kelvin y la constante de velocidad específica de la reacción de orden cero (k_0) está dada en mg/5cc.días .

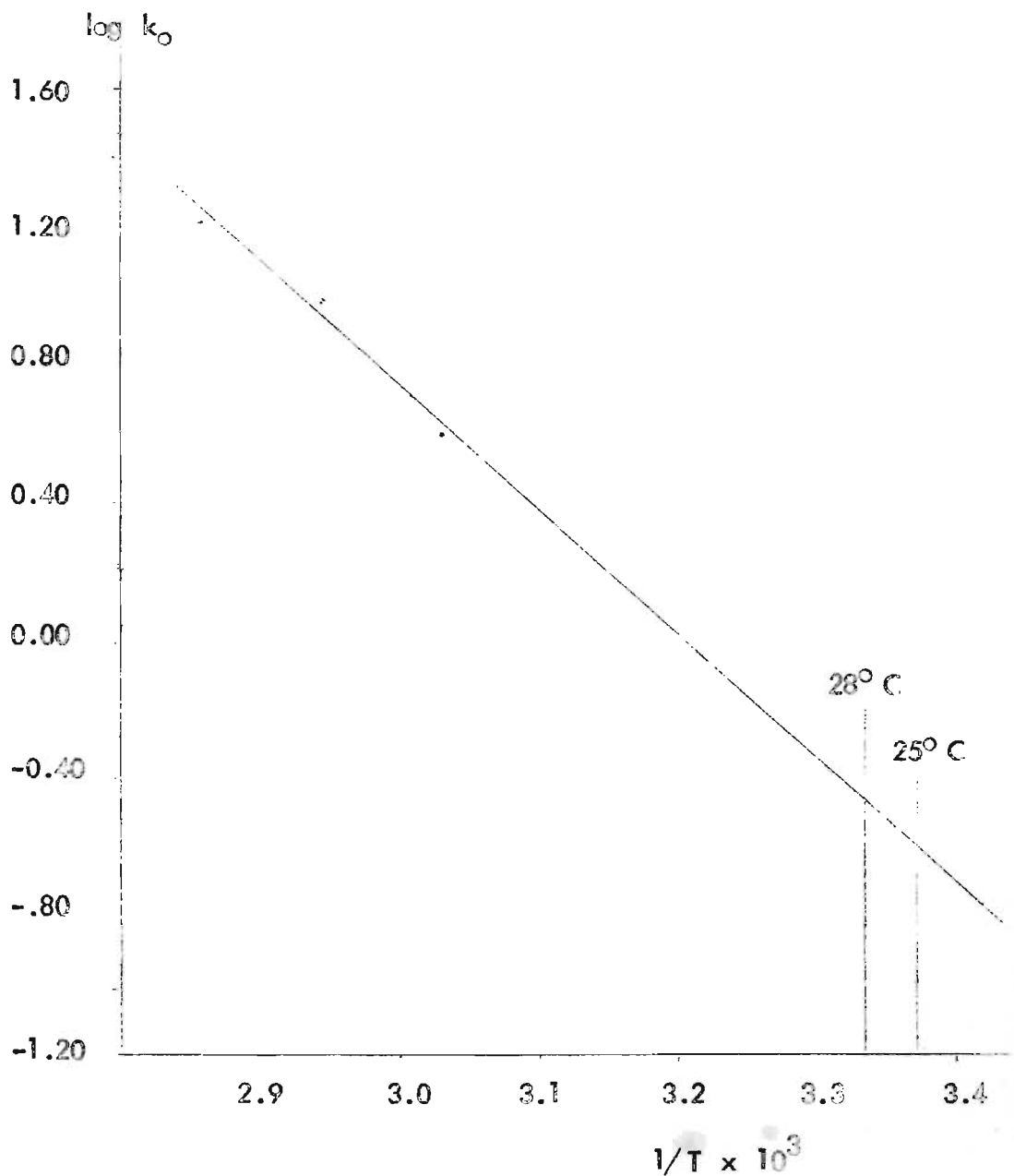
T	k_0
350°	17.665
340°	9.927
330°	4.285

VEHICULO 4

Figura VII-iv : Gráfica logarítmica de la expresión de Arrhenius para la degradación del ácido ascórbico .

$$\log k_0 = - 3.5270 (1/T \times 10^3) + 11.3382$$

$$S_{\log k_0} = 18.5 \times 10^{-3}$$



VEHICULO 4

Tabla V-iv ; Constantes de velocidad específica para la degradación del ácido ascórbico a bajas temperaturas, predichas mediante la ecuación de Arrhenius y tiempo en el cual la concentración llega a ser 60 % de la concentración inicial .

La temperatura está dada en grados centígrados, la constante de velocidad de la reacción (k_0) está dada en mg/5cc.días, y el tiempo de vencimiento , en meses .

T	k_0	$t_{0.60}$
30°	0.5006 \pm 0.0213	3.19 \pm 0.13
28°	0.4187 \pm 0.0178	3.83 \pm 0.18
25°	0.3202 \pm 0.0136	5.00 \pm 0.20
20°	0.2000 \pm 0.0065	8.00 \pm 0.32

VEHICULO 4

Tabla VI-iv : Concentración (mg/ 5cc) de ácido ascórbico, tomada cada treinta días, de una muestra que se tuvo en almacenaje a temperatura del ambiente ..

t	C
0	121
30	107
60	91
90	75

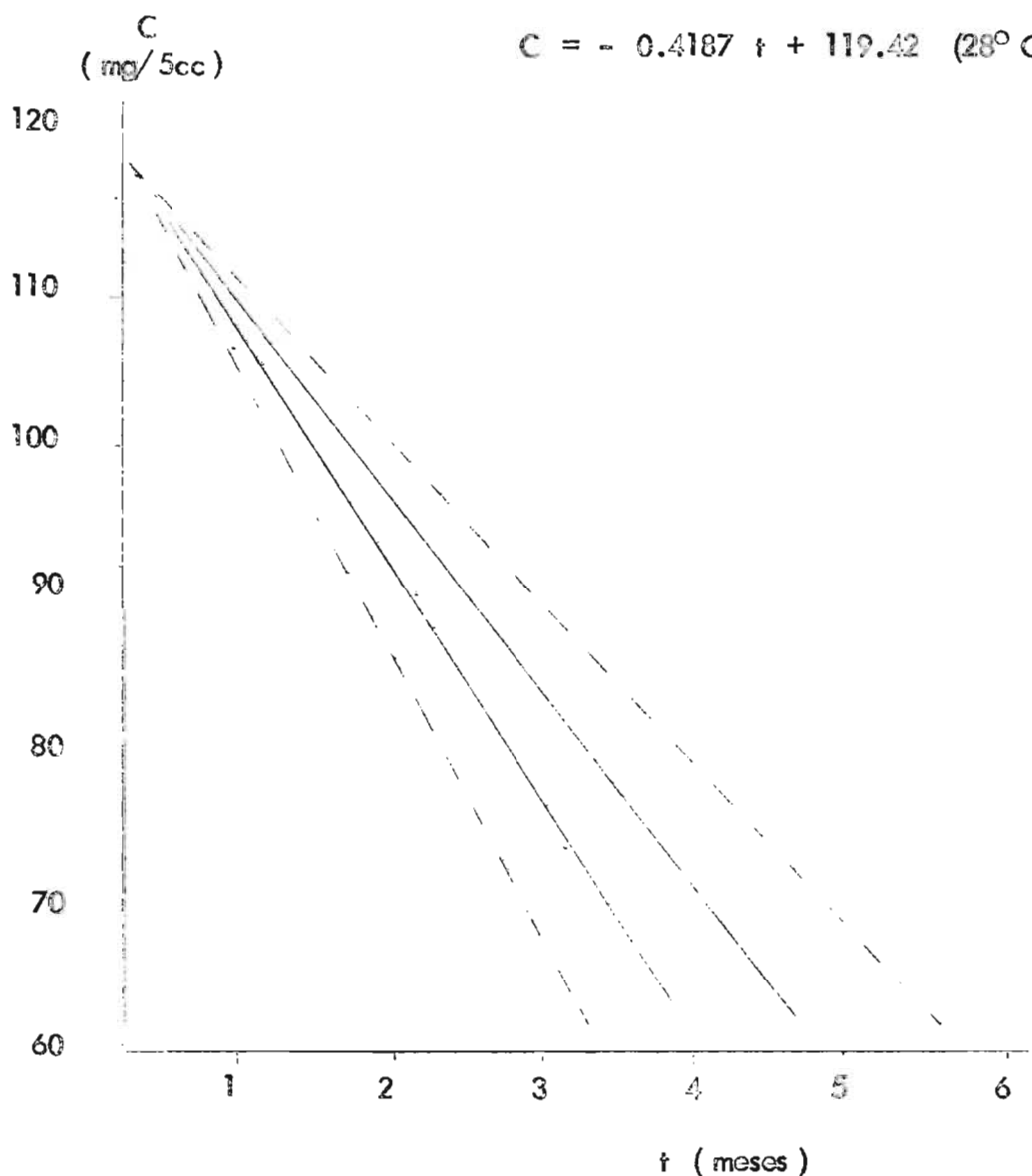
VEHICULO 4

Figura VIII-iv : Gráfica de la degradación del ácido ascórbico a temperatura ambiente predicha mediante la ecuación de Arrhenius .

Se han indicado los puntos experimentales de la tabla VI-iv para demostrar la veracidad de la predicción .

$$C = - 0.5006 t + 119.42 \quad (30^{\circ} \text{ C })$$

$$C = - 0.4187 t + 119.42 \quad (28^{\circ} \text{ C })$$



VEHICULO 5

VEHICULO 5

Tabla III-v : Concentración (mg/ 5cc) de ácido ascórbico a diferentes períodos de tiempo (días), para varias temperaturas .

57° C		67° C		77° C	
t	C	t	C	t	C
0	119 \pm 3	0	119 \pm 3	0	119 \pm 3
7	92 \pm 3	4	92 \pm 3	2	91 \pm 3
14	57 \pm 3	8	60 \pm 3	4	52 \pm 3
21	36 \pm 3	12	37 \pm 3	6	26 \pm 3
28	5 \pm 3	16	8 \pm 3		

pH = 3.60

d = 1.245

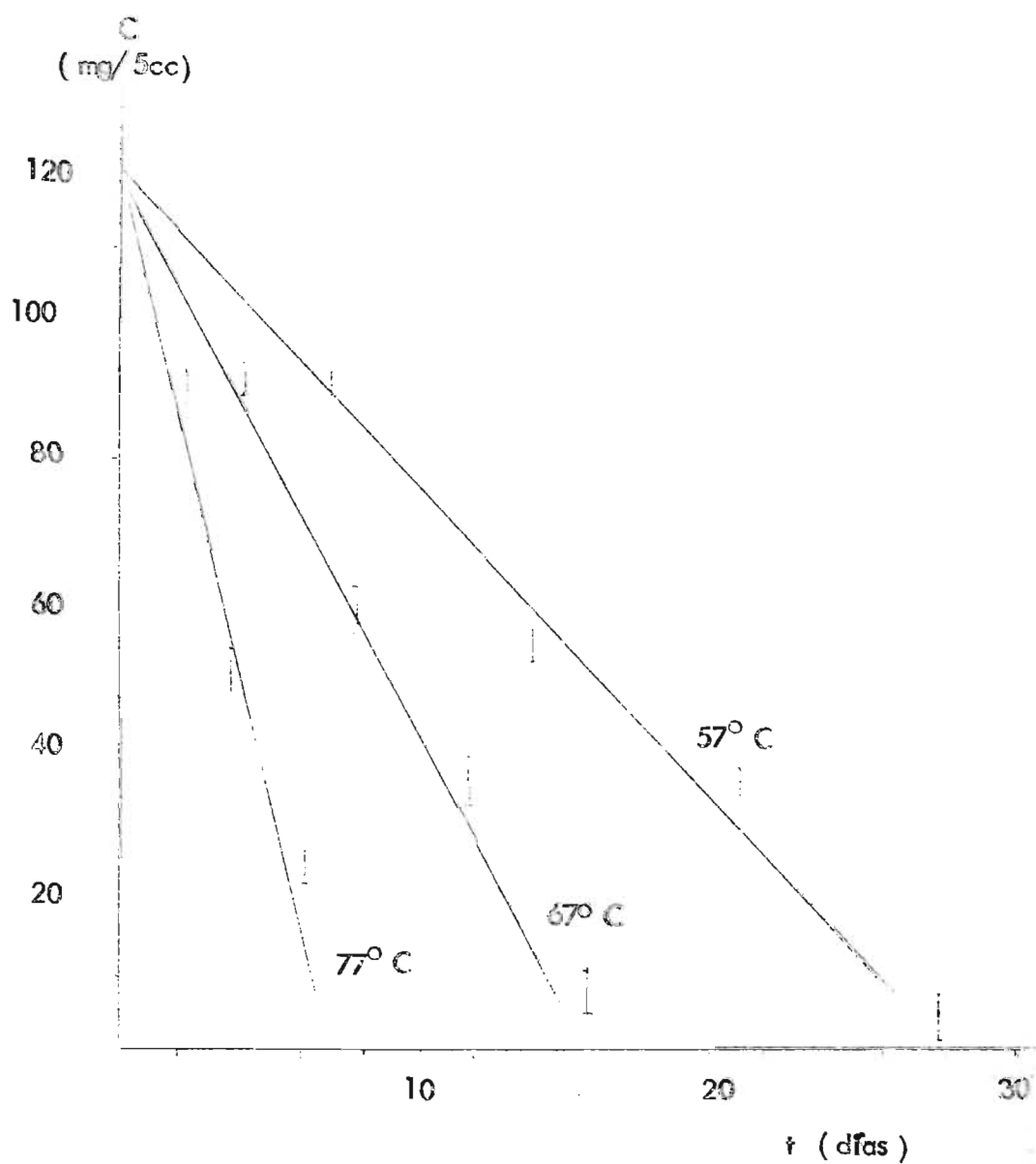
VEHICULO 5

Figura VI-v : Gráfica de la degradación térmica del ácido ascórbico .

$$C = - 16.135 t + 118.85 \quad (77^{\circ} \text{ C}, 350^{\circ} \text{ K})$$

$$C = - 7.394 t + 119.88 \quad (67^{\circ} \text{ C}, 340^{\circ} \text{ K})$$

$$C = - 4.238 t + 121.13 \quad (57^{\circ} \text{ C}, 330^{\circ} \text{ K})$$



VEHICULO 5

Tabla IV-v : Constantes de velocidad específica experimentales para la degradación del ácido ascórbico a altas temperaturas .

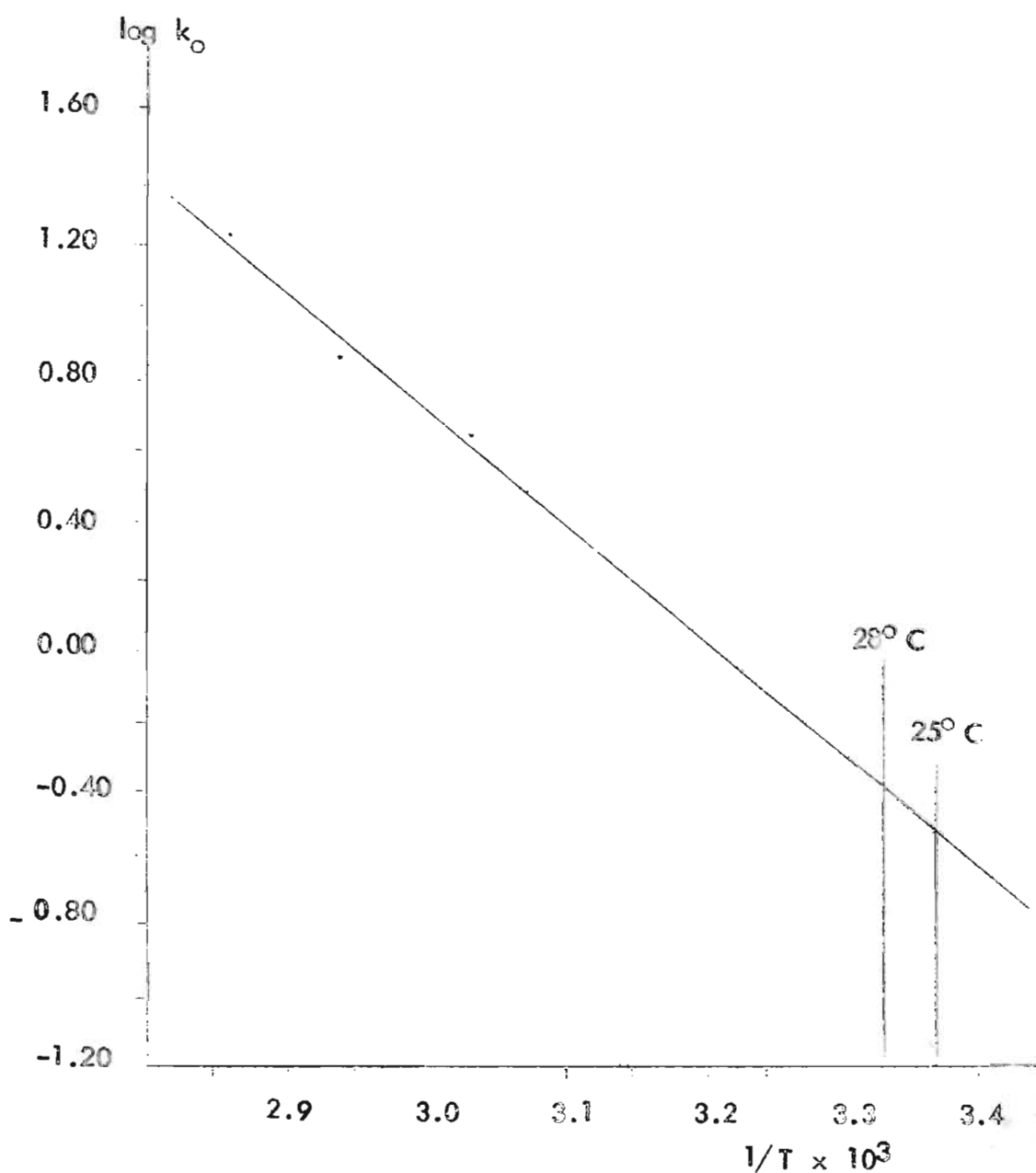
La temperatura (T) está dada en grados kelvin y la constante de velocidad específica de la reacción de orden cero (k_0) está dada en mg / 5cc.días .

T	k_0
350°	16.135
340°	7.394
330°	4.238

VEHICULO 5

Figura VII-v : Gráfica logarítmica de la expresión de Arrhenius para la degradación del ácido ascórbico .

$$\log k_o = - 3.3593 (1/T + 10^3) + 10.7866$$
$$S_{\log k_o} = 25.6 \times 10^{-3}$$



VEHICULO 5

Tabla V-v : Constantes de velocidad específica para la degradación del ácido ascórbico a bajas temperaturas, predichas mediante la ecuación de Arrhenius y tiempo en el cual la concentración llega a ser 60 % de la concentración inicial .

La temperatura está dada en grados centígrados, la constante de velocidad de la reacción (k_0) está dada en mg / 5cc.días, y el tiempo de vencimiento, en meses .

T	k_0	$t_{0.60}$
30°	0.5031 ± 0.0296	3.19 ± 0.19
28°	0.4244 ± 0.0250	3.78 ± 0.22
25°	0.3288 ± 0.0194	4.89 ± 0.29
20°	0.2099 ± 0.0123	7.65 ± 0.45

VEHICULO 5

Tabla VI-v : Concentración (mg / 5cc) de ácido ascórbico tomada cada treinta días de una muestra que se tuvo en almacenaje a temperatura ambiente .

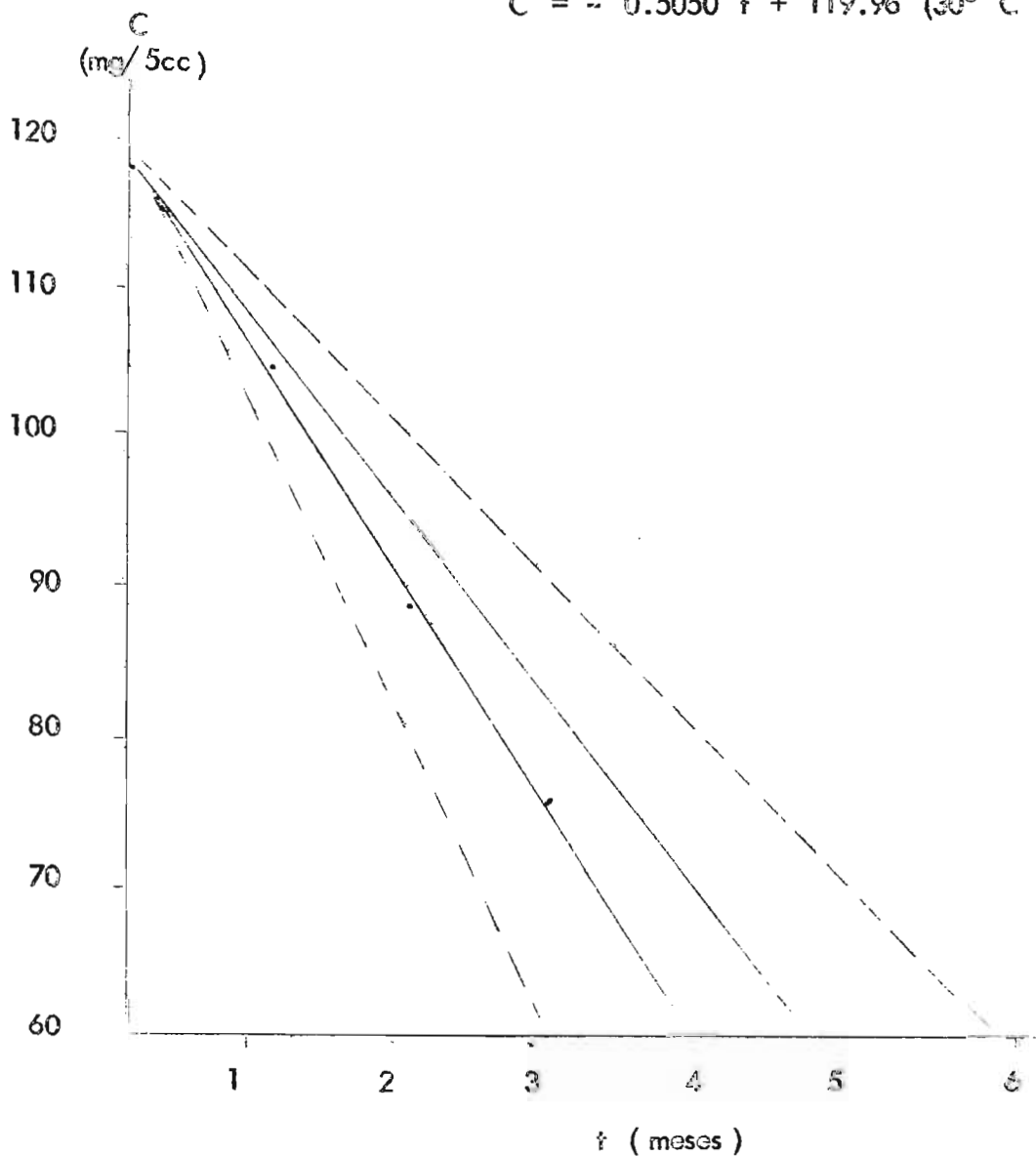
t	C
0	119
30	105
60	89
90	76

VEHICULO 5

Figura VIII-v : Gráfica de la degradación del ácido ascórbico a temperatura ambiente predicha mediante la ecuación de Arrhenius .
Se han indicado los puntos experimentales de la tabla VI-v para demostrar la veracidad de la predicción .

$$C = - 0.4259 t + 119.96 \text{ (28}^\circ \text{ C)}$$

$$C = - 0.5050 t + 119.96 \text{ (30}^\circ \text{ C)}$$



VEHICULO 6

VEHICULO 6

Tabla III-vi : Concentración (mg / 5cc) de ácido ascórbico a diferentes períodos de tiempo (días), para varias temperaturas .

57°C		67° C		77° C	
t	C	t	C	t	C
0	120 + 3 - 3	0	120 + 3 - 3	0	120 + 3 - 3
7	100 + 3 - 3	4	96 + 3 - 3	2	92 + 3 - 3
14	65 + 3 - 3	8	68 + 3 - 3	4	69 + 3 - 3
21	30 + 3 - 3	12	34 + 3 - 3	6	40 + 3 - 3
28	13 + 3 - 3	16	11 + 3 - 3	8	5 + 3 - 3

pH = 3.75

d = 1.165

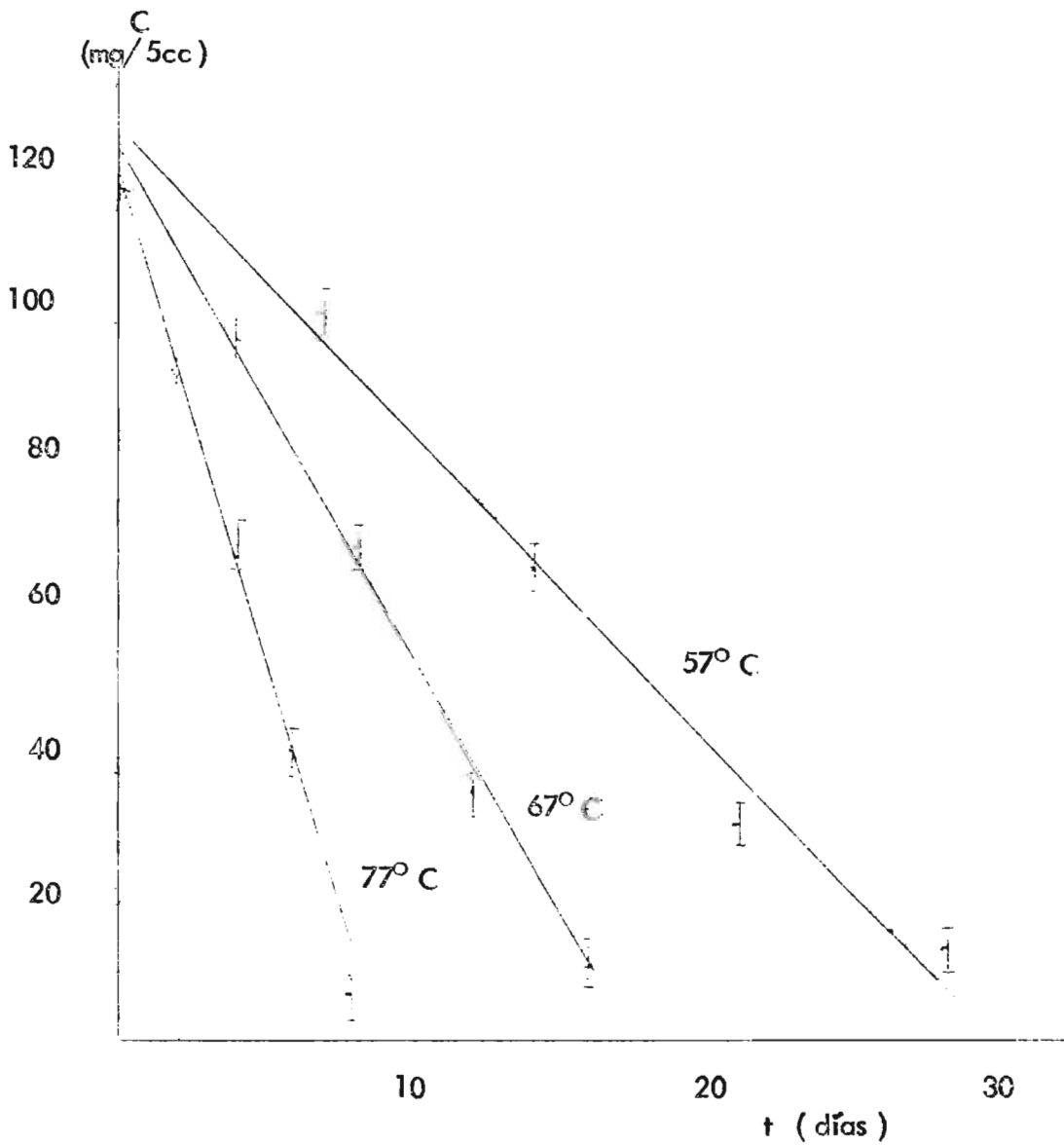
VEHICULO 6

Figura VI-vi : Gráfica de la degradación térmica del ácido ascórbico .

$$C = - 12.971 t + 118.06 \quad (77^{\circ} \text{ C}, 350^{\circ} \text{ K})$$

$$C = - 7.072 t + 123.45 \quad (67^{\circ} \text{ C}, 340^{\circ} \text{ K})$$

$$C = - 4.198 t + 125.49 \quad (57^{\circ} \text{ C}, 330^{\circ} \text{ K})$$



VEHICULO 6

Tabla IV-vi : Constantes de velocidad específica experimentales para la degradación del ácido ascórbico a altas temperaturas .

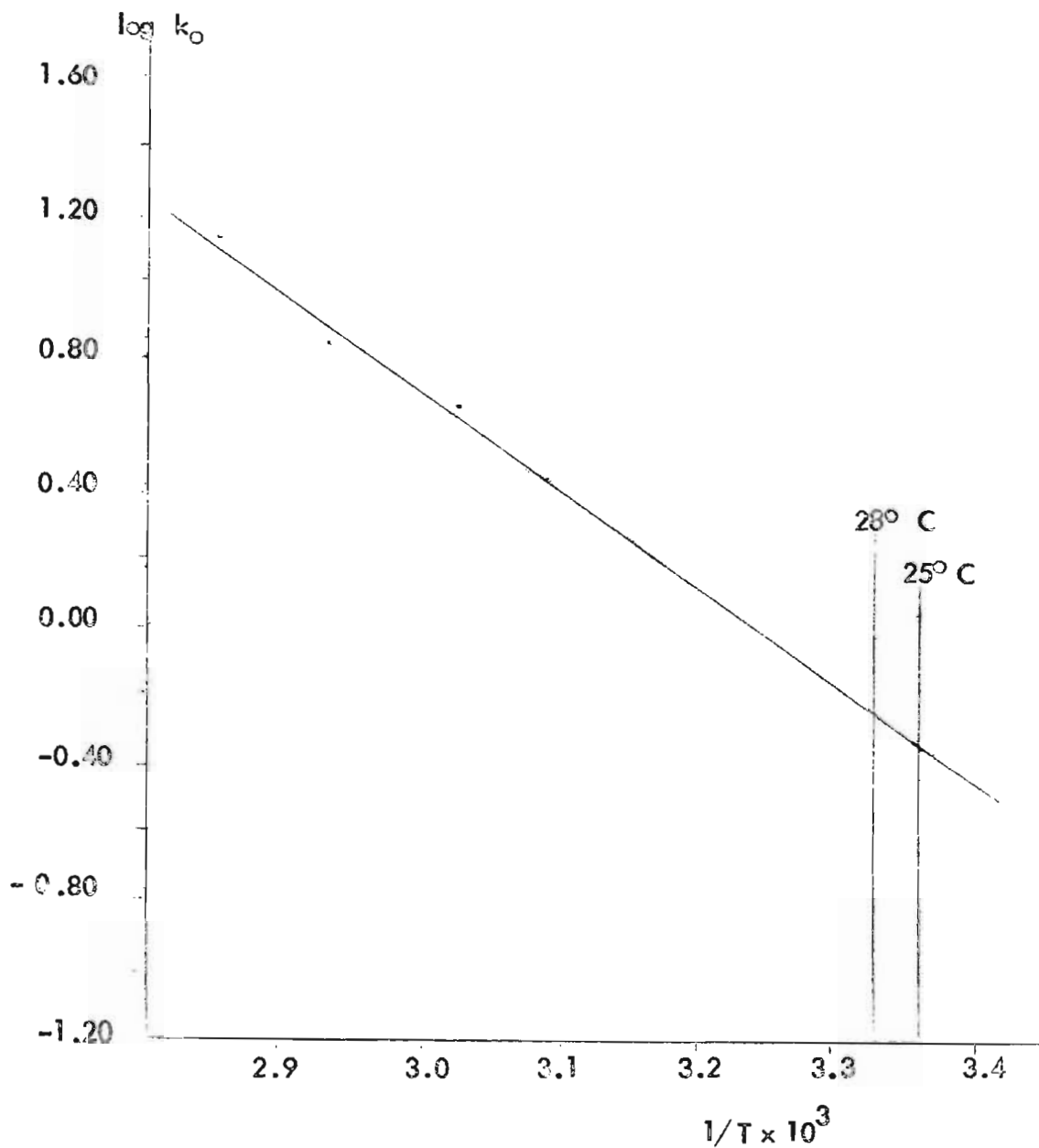
La Temperatura (T) está dada en grados kelvin y la constante de velocidad específica de la reacción de orden cero (k_0) está dada en mg / 5cc/días .

T	k_0
350°	12.971
340°	7.072
330°	4.198

VEHICULO 6

Figura VII-vi : Gráfica logarítmica de la expresión de Arrhenius para la degradación del ácido ascórbico .

$$\log k_o = - 2.8374 (1/T \times 10^3) + 9.2113$$
$$S_{\log k_o} = 11.3 \times 10^{-3}$$



VEHICULO 6

Tabla V-vi : Constantes de velocidad específica para la degradación del ácido ascórbico a bajas temperaturas, predichos mediante la ecuación de Arrhenius y tiempo en el cual la concentración llega a ser 60 % de la concentración inicial .

La temperatura está dada en grados centígrados, la constante de velocidad de la reacción (k_0) está dada en mg / 5cc.días , y el tiempo de vencimiento, en meses .

T	k_0	$t_{0.60}$
30°	0.7047 \pm 0.0183	2.32 \pm 0.07
28°	0.6104 \pm 0.0158	2.67 \pm 0.08
25°	0.4921 \pm 0.0128	3.31 \pm 0.10
20°	0.3368 \pm 0.0087	4.83 \pm 0.14

VEHICULO 6

Tabla VI-vi : Concentración (mg / 5cc) de ácido ascórbico tomada cada treinta días de una muestra que se tuvo en almacenaje a temperatura del ambiente .

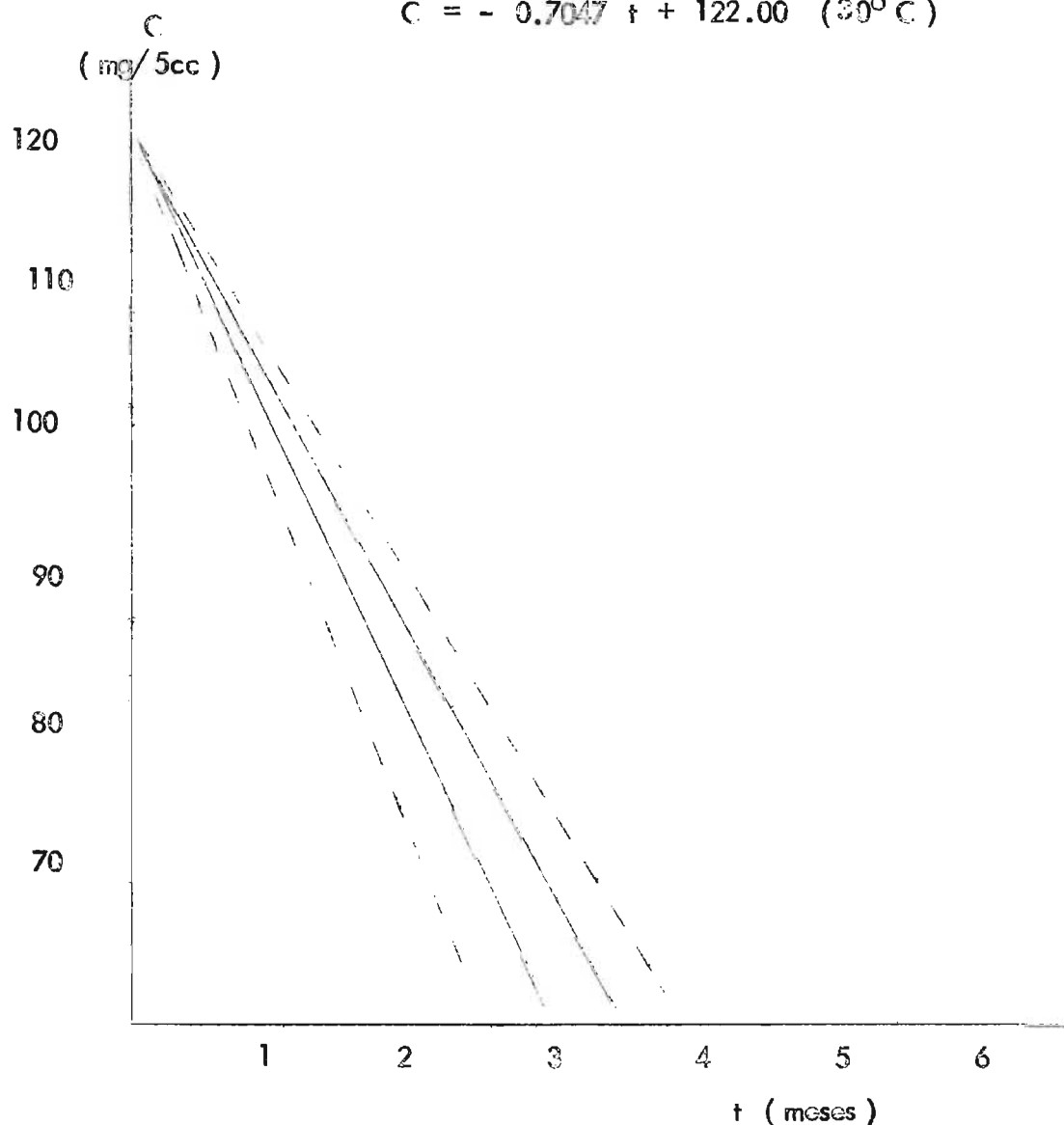
t	C
0	120
30	103
60	83
90	63

VEHICULO 6

Figura VIII-vi : Gráfica de la degradación del ácido ascórbico a temperatura ambiente predicha mediante la ecuación de Arrhenius .
Se han indicado los puntos experimentales de la tabla VI-vi para demostrar la veracidad de la predicción .

$$C = - 0.6104 t + 122.00 \quad (28^{\circ} \text{ C })$$

$$C = - 0.7047 t + 122.00 \quad (30^{\circ} \text{ C })$$



7.. DISCUSION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

7. . DISCUSION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

En la figura V (concentración en función de tiempo), puede verse que los puntos obtenidos experimentalmente pertenecen a una reacción de orden cero, pues la gráfica es una línea recta .

Como la ecuación para la degradación de orden cero es

$$C = - k_0 t + C_0$$

entonces, la pendiente de la línea recta obtenida es la constante específica de velocidad k_0 .

Puede observarse en las mismas figuras que a medida que se aumenta la temperatura, la pendiente de la recta (k_0) es cada vez mayor, lo cual implica que la velocidad de la reacción se incrementa con los incrementos de temperatura , y que disminuye cuando la temperatura baja .

La dependencia de las constantes de velocidad con la temperatura absoluta está muy bien descrita por la ecuación de Arrhenius

$$\log k = - (E_a / 2.303 R) . 1/T + Cte$$

pues al graficar el logaritmo de la constante de velocidad ($\log k$) en función del inverso de la temperatura absoluta ($1/T$), se obtiene una línea recta (figura VII), que permite la extrapolación directa con márgenes de probabilidad aceptables desde el punto de vista práctico .

Una cosa muy importante que no hay que perder de vista es la variación de la temperatura durante las 24 horas del día, y a travez del año , (apéndice III) .

Para la fijación del tiempo de vencimiento no se podría escojer el dato exacto predicho para $28^{\circ} C$ ó para $25^{\circ} C$, porque sería bastante inexacto desde el punto de vista práctico ; lo indicado en este caso es : obtener la gráfica de las ecuaciones de varias temperaturas bajas (entre las cuales puede oscilar la temperatura del ambiente . Ver apéndice III), con sus márgenes de confianza al 95 % (ver apéndice II), tal como se ha realizado en la figura VII ; de esa manera se obtendrá márgenes de seguridad más amplios que responderán a las variaciones de temperatura ambiental en un lugar determinado .

Es importante hacer notar que es rigurosamente indispensable el máximo cuidado al trabajar con las variables experimentales ; debe haber precisión en la determinación de la concentración y el tiempo y, mas que todo, control de la temperatura de la estufa o baño en que se tengan las muestras a alta temperatura, (en este trabajo se utilizó una estufa cuya variación es de $\pm 2^{\circ}$, y se han obtenido buenos resultados) .

Cuanto mas se ajusten los datos experimentales a su recta representativa (obtenida por mínimos cuadrados), mayor será la exactitud y fidelidad de las predicciones .

Un ejemplo bien claro de esto puede verse, si se compara la desviación estandar del logaritmo de la constante de velocidad ($S_{\log k_0}$) del vehículo 5 con la del vehículo 6, esa diferencia de desviación redonda en la demarcación de los límites de confiabilidad de la ecuación predicha para la descomposición a la temperatura ambiental. Puede distinguirse muy bien que, para tiempos de vencimiento semejantes, el margen de probabilidad es mayor en el vehículo 5, lo cual incrementa la incertidumbre que implica la determinación del tiempo de vencimiento .

Es importante realizar los cálculos con exactitud. Para esto debe trabajarse de manera analítica con las ecuaciones encontradas y no confiar en el método gráfico, ni para el trazo de la línea recta a partir de los datos experimentales, ni para la extrapolación. (El método sugerido de ajuste a la mejor línea recta por mínimos cuadrados es de lo mejor para obtener resultados óptimos ; y para la extrapolación debe sustituirse el $1/T$ conveniente en la ecuación de Arrhenius particularizada al preparado que se estudia) .

Al hacer un estudio comparativo de la vida del jarabe multivitamínico en los 6 vehículos ensayados se encuentra que :

El tiempo de vida mas corto pertenece al vehículo 3, el cual es una mezcla de sorbitol, agua y pequeños porcentajes de azúcar y glicerina. Los vehículos 5 y 6, los cuales son soluciones a baja concentración de azúcar y sorbitol respectivamente, ocupan el CUARTO y QUINTO lugar. El TERCER lugar lo ocupa el vehículo 4 (mezcla de azúcar y sorbitol), lo cual hace suponer que la acción estabilizante de ambas sustancias es sinérgica . El vehículo 1 (85 % de azúcar : jarabe clásico) es el SEGUNDO lugar. El vehículo 2 (100 % solución de sorbitol al 70 %), ofrece el mayor tiempo de vida para las vitaminas : PRIMER lugar .

8.. CONCLUSIONES

2.- CONCLUSIONES

Método usado .

- 1.- La degradación a altas temperaturas es una reproducción acelerada de lo que ocurre a bajas temperaturas . Esto se comprobó colocando en un mismo gráfico las ecuaciones predichas mediante el Análisis Acelerado de Estabilidad y los datos experimentales obtenidos de las muestras que se mantuvieron a temperatura ambiental .
- 2.- La Cinética Química proporciona datos aceptables desde el punto de vista práctico, siempre que el trabajo sea realizado con esmerado cuidado (tanto en la parte práctica como en los cálculos) .
- 3.- La ley de Arrhenius que relaciona las constantes de velocidad (k) con la temperatura absoluta (T) es única, por lo cual este método puede ser usado para predecir la estabilidad de otras sustancias . (Hay algunas formas farmacéuticas en las que la estabilidad física del preparado deberá investigarse haciendo uso de otros métodos , ejemplo : emulsiones, cuya separación podría hacerse por centrifugación) .
- 4.- La determinación de la concentración de cualquier sustancia que se ensaye puede hacerse mediante métodos aceptados internacionalmente . Es decir, que no es necesario hacer uso de métodos especiales de determinación .
- 5.- El uso de pocos aparatos en este análisis de estabilidad, hace posible que cualquier laboratorio pueda investigar la estabilidad de sus productos, mediante los principios de cinética química .

Reacción de degradación .

- 6.- El ácido ascórbico se degrada mediante una reacción de orde cero.
- 7.- Cumple la ley de Arrhenius que relaciona las constantes de velocidad (k_0) con la temperatura absoluta (T) .

Excipientes usados .

- 8.- La acción estabilizante del azúcar y del sorbitol sobre las vitaminas en los preparados farmacéuticos líquidos tipo jarabe se puede resumir en dos enunciados :

- a) El azúcar proporciona a las vitaminas mas estabilidad que el sorbitol. a bajas concentraciones .
- b) A concentraciones cercanas a la saturación (85 % de azúcar- 70 % de sorbitol) , el sorbitol es más efectivo que el azúcar para conservar la estabilidad de las vitaminas .

VEHICULOS UTILIZADOS EN ESTE TRABAJO , EN ORDEN DE CAPACIDAD PARA ESTABILIZAR LAS VITAMINAS .

PRIMER LUGAR	vehículo 2	100 % solución de Sorbitol al 70 %
SEGUNDO LUGAR	vehículo 1	85 % de azúcar
TERCER LUGAR	vehículo 4	60 % de azúcar 30 % solución de Sorbitol al 70 %
CUARTO LUGAR	vehículo 5	60 % de azúcar
QUINTO LUGAR	vehículo 6	60 % solución de Sorbitol al 70 %
SEXTO LUGAR	vehículo 3	28.2 % solución de Sorbitol al 70 % 2.5 % glicerina 9.3 % jarabe U.S.P.

9. APENDICES

APENDICE I

METODO DE MINIMOS CUADRADOS

Se tienen los datos experimentales $(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, \dots, (x_n, y_n)$.

Para un valor dado de x , por ejemplo x_1 , habrá una diferencia entre el valor y_1 y el correspondiente valor de la curva, esa diferencia D se conoce como desviación, error o residuo.

De todas las curvas de aproximación a una serie de datos puntuales, la curva que tiene la propiedad de que

$$D_1^2 + D_2^2 + \dots + D_n^2 \quad \text{es mínimo}$$

se conoce como la " mejor curva de ajuste ". Así, una parábola con esta propiedad se llama parábola de mínimos cuadrados; una recta con esta propiedad se llama recta de mínimos cuadrados.

RECTA DE MINIMOS CUADRADOS

La recta de aproximación por mínimos cuadrados del conjunto de puntos $(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_n, y_n)$ tiene la ecuación:

$$y = a_0 + a_1 x$$

donde las constantes a_0 y a_1 se determinan mediante el sistema de ecuaciones

$$\begin{aligned} \sum y &= a_0 n + a_1 \sum x \\ \sum xy &= a_0 \sum x + a_1 \sum x^2 \end{aligned}$$

que son las llamadas ecuaciones normales para la recta de mínimos cuadrados.

De ese sistema de dos ecuaciones con dos incógnitas puede averiguarse los valores de las constantes a_0 y a_1 por el método algebraico corriente.

Hay algunas ecuaciones no lineales que pueden reducirse a una forma lineal y así los cálculos de ajuste se simplifican considerablemente.

DESVIACION RESPECTO A LA RECTA CALCULADA

Para valores dados de x , hay valores de y experimentales y y_{est} que han sido estimados mediante la ecuación

$$y = a_0 + a_1 x$$

Si se toma el promedio de las desviaciones se tendrá la desviación estandar de \underline{y} , (S_y) :

$$S_y = \frac{\sum (y - y_{est})^2}{n}$$

en donde S_y es la desviación estandar y n es el número de puntos que se tienen .

APENDICE II

DETERMINACION DEL RANGO DE SEGURIDAD CON 95 % DE CONFIANZA

PARA EL LOG k_0 PREDICHO MEDIANTE LA ECUACION DE ARRHENIUS .

Al ajustar los datos experimentales a una recta hay desviación de cada uno de esos puntos respecto a la recta calculada .

El promedio de las desviaciones es la desviación estandar S_y .

$$S_y = \frac{\sum (y - y_{est})^2}{n}$$

y esa desviación afecta a todos los puntos nuevos que quieran determinarse .

Por esa razón en la línea que representa la expresión de Arrhenius cada $\log k_0$ averiguado por extrapolación está afectado por la respectiva variación estandar $S_{\log k_0}$.

Para la determinación de los márgenes de probabilidad entre los que puede variar el $\log k_0$ predicho se hace uso de un método estadístico aplicable a muestras pequeñas : la Distribución de Student (22-c) en donde la probabilidad para que ocurra un hecho está íntimamente relacionada con los grados de libertad de la muestra ($v = n - 1$) en donde n es el número de determinaciones que tenga el experimento .

Los límites con 95 % de confianza pueden ser estimados por $\pm t S_{\log k_0}$ en donde el 5 % " t " puede ser obtenido de las tablas estadísticas por los grados de libertad ($n - 1$) apropiados . Así para 95 % de confianza en una muestra de tres puntos ; se busca " t " en la columna de $t_{0.975}$ y dos

grados de libertad : el dato encontrado es 4.30 .

Es decir que el rango de seguridad con 95 % de confianza para el $\log k_o$ predicho es :

$$\log k_o - 4.3 S_{\log k_o} < \log k_o < \log k_o + 4.3 S_{\log k_o}$$

Con los valores máximo y mínimo de k_o se tienen dos líneas rectas al sustituir los dos valores de k_o encontrados en la ecuación general

$$C = - k_o t + C_o$$

(en donde C_o es el promedio de los interseptos de las ecuaciones encontradas para las temperaturas altas) , los cuales se grafican tal como se hizo en la figura VIII para la apreciación de la vida del producto .

PERCENTILES (t_p)
DE LA
DISTRIBUCIÓN T DE STUDENT
CON ν GRADOS DE LIBERTAD
(ÁREA SOMBRADA = p)



ν	$t_{0.995}$	$t_{0.99}$	$t_{0.975}$	$t_{0.95}$	$t_{0.9}$	$t_{0.8}$	$t_{0.75}$	$t_{0.7}$	$t_{0.6}$	$t_{0.5}$
1	63.66	31.82	12.71	6.31	3.08	1.976	1.900	0.727	0.325	0.158
2	9.92	6.96	4.29	2.92	1.89	1.961	0.816	0.617	0.289	0.142
3	5.84	4.54	3.18	2.35	1.74	0.978	0.765	0.584	0.277	0.137
4	4.60	3.75	2.78	2.13	1.69	0.941	0.741	0.559	0.271	0.134
5	4.03	3.36	2.57	2.02	1.64	0.920	0.727	0.559	0.267	0.132
6	3.71	3.14	2.45	1.94	1.61	0.906	0.718	0.557	0.265	0.131
7	3.50	2.99	2.36	1.89	1.59	0.896	0.711	0.556	0.263	0.130
8	3.36	2.89	2.31	1.86	1.58	0.889	0.706	0.556	0.262	0.130
9	3.25	2.82	2.28	1.83	1.57	0.883	0.702	0.555	0.261	0.129
10	3.17	2.76	2.25	1.81	1.57	0.879	0.700	0.554	0.260	0.129
11	3.11	2.72	2.23	1.80	1.56	0.876	0.697	0.554	0.260	0.129
12	3.06	2.69	2.21	1.78	1.56	0.873	0.695	0.554	0.259	0.128
13	3.01	2.65	2.19	1.77	1.55	0.870	0.694	0.553	0.259	0.128
14	2.98	2.62	2.18	1.76	1.54	0.868	0.692	0.553	0.258	0.128
15	2.95	2.60	2.17	1.75	1.54	0.866	0.691	0.553	0.258	0.128
16	2.93	2.58	2.16	1.75	1.54	0.865	0.690	0.553	0.257	0.128
17	2.91	2.57	2.15	1.74	1.53	0.863	0.689	0.553	0.257	0.128
18	2.89	2.55	2.14	1.73	1.53	0.862	0.688	0.553	0.257	0.127
19	2.88	2.54	2.14	1.73	1.53	0.861	0.688	0.553	0.257	0.127
20	2.87	2.53	2.13	1.72	1.52	0.860	0.687	0.553	0.257	0.127
21	2.85	2.52	2.13	1.72	1.52	0.859	0.686	0.552	0.257	0.127
22	2.84	2.51	2.12	1.72	1.52	0.858	0.686	0.552	0.256	0.127
23	2.83	2.50	2.12	1.71	1.52	0.858	0.685	0.552	0.256	0.127
24	2.82	2.49	2.11	1.71	1.52	0.857	0.685	0.552	0.256	0.127
25	2.81	2.48	2.11	1.71	1.52	0.856	0.684	0.552	0.256	0.127
26	2.80	2.47	2.10	1.71	1.52	0.856	0.684	0.552	0.256	0.127
27	2.79	2.47	2.10	1.70	1.51	0.855	0.684	0.552	0.256	0.127
28	2.78	2.46	2.10	1.70	1.51	0.855	0.683	0.552	0.256	0.127
29	2.77	2.45	2.09	1.70	1.51	0.855	0.683	0.552	0.256	0.127
30	2.76	2.44	2.09	1.70	1.51	0.854	0.683	0.552	0.256	0.127
35	2.72	2.41	2.07	1.69	1.51	0.852	0.682	0.552	0.256	0.127
40	2.70	2.40	2.06	1.68	1.50	0.851	0.681	0.552	0.255	0.126
45	2.68	2.39	2.05	1.68	1.50	0.850	0.680	0.552	0.255	0.126
50	2.67	2.38	2.05	1.67	1.50	0.849	0.679	0.552	0.255	0.126
60	2.65	2.36	2.04	1.67	1.50	0.848	0.678	0.552	0.255	0.126
70	2.64	2.35	2.04	1.66	1.49	0.847	0.678	0.552	0.255	0.126
80	2.63	2.34	2.04	1.66	1.49	0.846	0.677	0.552	0.255	0.126
90	2.62	2.33	2.04	1.65	1.49	0.845	0.677	0.552	0.255	0.126

Tomado de : Spiegel "Teoría y Problemas . Estadística " - (22-c) .

APENDICE III

Tablas de Datos de Climatología

Abreviaturas de las Estaciones y sus coordenadas en metros

AC	Acajutla	15° 10'	88° 15'	1260	1260
SC	Santa Cruz Ferrillo	15° 35'	88° 15'	1500	1500
SM	San Miguel	15° 35'	88° 15'	1250	1250
CH	Cherres del Guayabo	15° 35'	88° 15'	900	900
IZ	Izalco	15° 35'	88° 15'	985	985
GU	Guija	15° 35'	88° 15'	1000	1000
SA	San Andrés	15° 35'	88° 15'	1770	1770

Promedios Mensuales de la Temperatura (°C)

	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	AÑO	Período
AC	25.4	26.4	27.5	28.2	29.0	29.0	27.9	25.6	23.4	22.0	22.4	23.0	25.7	15 años
SC	26.2	26.4	27.5	28.1	27.6	24.8	24.0	25.4	23.3	21.1	21.1	21.7	20.8	20 "
SM	26.3	26.8	28.2	28.7	28.2	25.4	24.9	26.6	24.1	21.9	21.7	22.0	23.0	9 "
CH	26.5	27.5	28.7	29.0	27.9	26.1	24.8	26.0	23.3	21.5	21.7	21.8	22.7	14 "
IZ	25.4	23.7	24.8	25.4	25.0	24.3	24.6	24.5	24.0	24.0	24.5	23.5	24.5	14 "
GU	24.2	25.2	26.4	27.1	26.7	24.5	24.0	24.7	22.5	21.4	21.3	21.2	21.1	6 "
SA	22.6	23.4	24.7	25.5	25.2	24.5	24.2	24.3	23.9	23.5	23.0	22.7	22.9	21 "
IL	22.1	22.6	23.7	24.3	24.1	23.1	22.8	23.1	22.7	22.6	22.2	21.1	21.9	15 "
SB	22.0	22.5	23.7	24.3	23.9	23.0	23.0	23.0	22.1	22.0	22.2	21.5	21.9	16 "
SK	21.6	22.3	23.4	24.2	23.9	23.8	23.0	23.0	22.6	22.5	22.0	21.5	22.7	11 "
SG	21.3	21.8	22.7	23.1	22.7	21.9	22.6	22.5	21.6	21.5	21.4	21.2	22.0	12 "
ST	19.4	20.0	21.0	21.6	21.4	21.2	21.4	21.6	20.8	20.7	20.2	19.7	20.8	20 "
TA	18.7	19.7	20.6	22.1	22.0	20.8	21.9	21.3	20.5	20.1	19.4	19.0	20.4	6 "
LA	14.5	15.7	16.4	17.8	17.7	17.1	17.0	17.0	16.8	15.9	14.9	14.7	16.3	7 "

Promedios Mensuales de la Temperatura Máxima (°C)

	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	AÑO	Período
AC	31.8	31.7	32.3	32.4	32.1	31.2	31.6	31.7	31.1	31.3	31.8	32.0	31.4	14 años
SC	36.0	36.1	36.3	36.1	35.1	33.3	34.4	34.3	33.1	33.4	34.3	35.4	34.3	20 "
SM	35.7	36.4	37.2	37.0	35.7	33.0	34.7	34.0	32.5	32.8	33.6	34.8	34.7	9 "
CH	34.3	35.0	37.2	37.2	35.2	33.0	33.4	33.7	32.7	32.6	32.4	33.0	34.2	14 "
IZ	32.8	32.9	33.3	33.0	32.5	30.7	31.6	31.9	31.0	31.2	31.2	32.0	32.3	14 "
GU	31.8	33.5	34.6	34.6	34.3	32.2	31.8	32.6	31.8	31.6	31.4	31.6	32.8	6 "
SA	32.0	33.4	34.4	34.5	33.1	31.4	31.7	32.0	31.0	30.7	30.8	31.1	32.2	20 "
IL	30.9	31.5	32.2	32.2	31.1	29.4	30.3	30.4	29.3	29.1	29.1	29.6	30.4	15 "
SB	29.6	31.0	32.2	32.4	31.2	29.7	30.0	30.1	29.4	28.7	28.4	28.0	30.1	10 "
SK	30.1	31.6	32.8	32.8	31.6	29.9	30.1	30.3	29.1	29.3	29.0	29.5	30.5	11 "
SG	28.7	30.2	31.1	31.0	29.8	28.1	28.8	29.1	28.2	27.8	27.6	28.3	29.0	12 "
ST	28.4	29.9	30.3	30.2	29.1	27.6	28.6	28.7	27.9	27.1	27.6	27.9	28.5	20 "
TA	26.7	28.2	28.5	29.6	28.8	27.2	28.1	27.8	26.8	26.9	26.7	26.9	27.5	6 "
LA	19.5	21.0	22.1	23.0	22.5	21.2	21.9	21.5	20.8	20.9	20.9	19.7	20.5	7 "

Promedios Mensuales de la Temperatura Mínima (°C)

	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	AÑO	Período
AC	21.4	21.7	23.1	24.1	24.1	23.4	24.0	22.9	22.6	21.7	21.1	23.7	23.1	14 años
SC	19.3	19.8	21.0	22.8	23.0	22.1	21.9	22.1	22.8	21.6	21.1	19.8	21.3	20 "
SM	19.4	20.1	21.4	22.8	23.1	22.5	23.0	22.0	21.6	21.7	20.8	19.6	21.4	9 "
CH	19.7	20.5	22.2	23.1	22.6	22.6	21.6	21.6	21.7	21.7	20.6	19.8	21.4	14 "
IZ	17.9	18.3	19.9	21.0	21.0	20.7	20.3	20.4	20.4	20.1	19.1	18.3	19.8	14 "
GU	18.4	19.0	20.1	20.8	21.0	20.4	20.1	20.1	20.4	20.0	19.1	18.3	19.8	6 "
SA	13.8	14.5	15.9	18.0	18.1	18.3	18.7	19.8	19.2	18.6	18.1	14.2	17.2	20 "
IL	18.1	18.2	17.3	18.9	19.4	19.4	18.0	18.9	19.1	18.9	17.6	16.5	18.1	15 "
SB	15.9	15.9	17.3	18.5	18.9	18.3	18.2	18.4	18.6	18.4	17.4	16.4	17.7	16 "
SK	15.9	15.0	17.1	18.4	18.9	18.8	18.4	18.7	18.0	18.5	17.6	16.4	17.8	11 "
SG	16.1	16.5	17.1	18.1	18.5	18.2	18.1	18.3	17.9	18.0	17.2	16.5	17.5	12 "
ST	13.9	13.9	14.9	16.4	17.2	17.3	17.0	17.1	17.2	17.0	15.3	14.6	16.0	20 "
TA	13.8	13.9	14.8	16.3	16.9	17.0	16.4	16.2	16.7	16.1	15.4	14.5	15.7	6 "
LA	11.5	12.4	13.1	14.4	14.6	14.6	14.2	14.3	14.6	13.8	12.8	12.2	13.5	7 "

Tomado de : "Almanaque Salvadoreño" (24) .

10 .. BIBLIOGRAFIA

10.. BIBLIOGRAFIA

1. Mariñez, Francisco Alonso . "Prontuario del Químico Farmacéutico de El Salvador " . Colegio de Químicos y Farmacéuticos de El Salvador. 1969.
2. Martin . "Physical Pharmacy " . Philadelphia . Lea & Febiger . 1960 .
3. Reinstein, Jerome " Cursillo sobre diseño de formas farmacéuticas " México .
4. Campbell y McLeod . "Efecto de la edad sobre la potencia de preparaciones multivitamínicas complejas " , J.Am.Pharm.Assoc.Sci.Ed. 44 (5),263, 1955 .
5. Campbell " Edad de los productos multivitamínicos en el mercado al menudeo" J.Am.Pharm.Assoc.Sci.Ed. 44 (10),598,1955.
6. Lachman, Lieberman y Kanig . "The theory an practice of industrial pharmacy " Philadelphia. Lea & Febiger . 1970 .
7. Garrett y Carper . "Predicción de la estabilidad en preparados farmacéuticos I " . J.Am.Pharm.Assoc.Sci.Ed. 44(8),515, 1955 .
8. Garrett "Predicción de la estabilidad en preparados farmacéuticos II " J.Am. Pharm.Assoc.Sci.Ed. 45 (3),171, 1956.
9. Garrett " Predicción de la estabilidad en preparados farmacéuticos III" J.Am. Pharm.Assoc.Sci.Ed. 45 (7).470, 1956.
10. Bandelin y Tuschhoff . "Estabilidad del Acido Ascórbico en varios medios líquidos" J.AmPharm.Assoc.Sci.Ed. 44 (4) ,241, 1955 .
11. a) Benson . " The foundations of chemical kinetics " . New York.Mc Graw Hill. 1950 .

b) Daniels, Mathews, Williams, Bander y Alberty . "Experimental physical chemistry " New York. Mc Graw . 1949 .

c) Glasstone S. "Tratado de Química Física" Traducción de la segunda edición norteamericana por J.Sancho .Madrid, Aguilar . 1953 .

- d) Laidler "Chemical Kinetics" . New York , Mac Graw Hill Book Company Inc . 1950 .
- e) Montes de Oca, Carlos Alberto . Comunicación personal .
- f) Maron y Prutton . "Principles of Physical Chemistry " . 4th edition. New York . Mc Millan . 1949 .
12. a) Vitamina C "Roche" . "Propiedades físicas y químicas " . Roche International Inc . Montevideo . Uruguay .
- b) Vitamina C. E.Merck AG. Darmstad . Alemania .
- c) Vitaminas . Revisión de Conceptos . Abbott Laboratories . 1961 .
13. Rosenberg H.R. "Chemistry and Physiology of the Vitamins" . New York. Interscience publishers Inc. 1945 .
14. Martin Cook Leuallen. Osol Tice y Van Meter . "Farmacia Práctica de Remington " . Traducción de la duodécima edición en inglés por Carrera y Contró Malo. Segunda edición en español . México U.T.H.E.A.
15. Chemical Abstrac . Volúmenes 67, 68, 69, 70 .
16. a) Kellie y Zilva . "Descomposición fotoquímica del ácido L-ascórbico I." Biochem. J. 32 . 1561, 1938 .
- b) Arcus y Zilva . "Descomposición fotoquímica del ácido L-ascórbico II" Biochem. J. 34, 61 , 1940 .
17. Arnista Greenberg Barr y Tice . " Una investigación del sistema Sorbitol-Sucrosa-Agua " . J.Am.Pharm.Assoc.Sci.Ed. 45 (1),45, 1956.
18. a) Atlas Chemical Industries Inc . "Formulario de Productos Líquidos orales" (IS-LD-94) .
- b) Atlas Chemical Industries Inc . "Guía para el uso de los emulsificantes y Sorbitol en productos farmacéuticos y cosméticos " (IS-LD-104)
- c) Atlas Chemical Industries Inc . "Mejorando el sabor y aliviando la dificultad de desenroscar tapas de frascos de vehículos farmacéuticos tipo jarabe" (IS-LD-91 c) 1966.
19. Lozano Rosales José Jaime . Comunicación personal .

- 20 . Majano Romeo . Comunicación personal .
- 21 . Pharmacopeia of the United States . Eighteen revision . (U.S.P. XVIII)
- 22 . a) Yule y Kendall . "Introducción a la estadística matemática " Cap.17 .
Traducción de la 13 edición inglesa por J.Ros Jimeno . Madrid .
Aguilar . 1947 .

b) Shoemaker y Garland . "Experimentos de Físico Química " Traducción al
español de la 2da edición en inglés por Hidalgo y Rodriguez . Mé-
xico U.T.H.E.A. 1968 .

c) Spiegel . "Teoría y Problemas . Estadística " . Traducción de Gómez
Espadas y Losada Villasante . Serie de compendios SCHAUM .
Libros Mc Graw Hill . 1969 .
- 23 . Bolaños de Recinos . Olimpia .
- 24 . Almanaque Salvadoreño . Servicio Meteorológico Nacional . Ministerio de
Agricultura y Ganadería . San Salvador . 1971 .