



Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Facultad de Químico Farmacobiología.

**Estudio comparativo de calidad y foto-degradación de principio
activo en tabletas comerciales de ácido ascórbico.**

Tesis presentada por:

P.Q.F.B. María del Carmen Hernández Martínez

Para obtener el grado en la Licenciatura en Químico Farmacobiología.

Asesor: M.C. Lorena Cabrera Navarro

Co-asesor: I.Q. Jorge Pavel Victoria Tafoya

Morelia Michoacán, Enero 2012

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

Agradezco infinitamente a mi madre Alejandra por haberme apoyado incondicionalmente durante mi vida y mi formación, a mi padre Mario por estar presente, a mis hermanos Mario Alejandro, Berenice, Jaqueline, Michelle y Mario Jesús, por formar parte de mi vida y ser el impulso para no dejarme vencer ante las adversidades.

A mis amigos Karina, Fredy, Lupita, Verónica, Gaby, por estar en los momentos más difíciles durante nuestra formación académica. A mi amiga y casi hermana Briseida Gutiérrez, por el apoyo frecuente que me ha ofrecido durante éste tiempo de amistad.

A la M.C. Lorena Cabrera Navarro, por apoyarme y aconsejarme durante el transcurso de la elaboración de esta tesis, y al I.Q. Jorge Pavel Tafoya Victoria, al que le tengo un gran respeto y cariño, por su apoyo incondicional y por formar parte importante en mi vida, durante la elaboración de éste trabajo de investigación.

A mis revisores de tesis quienes me dedicaron tiempo y enriquecieron con sus conocimientos mi trabajo de investigación, en especial al M.C. Gabino Estévez Delgado por sus aportaciones y críticas, que me hicieron crecer como alumna y persona.

A los Laboratorios de Metalurgia, de Biofísica del Instituto de Física y Matemáticas y al Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos, de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, por el apoyo brindado con los reactivos y equipos necesarios para poder realizar éste trabajo de investigación.

Y finalmente le doy gracias a Dios, por darme la oportunidad de tener una familia, amigos y maestros, que me han apoyado durante mi vida.

La presente tesis quiero dedicarla con mucho cariño y amor a mi madre y consejera Alejandra, a quién le tengo un gran respeto y admiración, por ser la persona que me ha enseñado a superar todos los problemas, y a valor a cada una de las personas y cosas que la vida ha puesto en mi camino.

Gracias mamá por ser mi apoyo incondicional.

RESUMEN

El uso de materiales para el envasado de productos farmacéuticos debe de garantizar la estabilidad del medicamento, y no generar alteraciones al principio activo, protegiéndolo de posibles factores que puedan producir inestabilidades.

En el pasado las tabletas de ácido ascórbico, vitamina C, eran envasadas en frascos de vidrio color ámbar, hoy en día el material utilizado para el envasado es en plástico, el cual se ha cuestionado sobre la protección que da a la vitamina C, es precisamente esta interrogante la que ha motivado la presente investigación.

El objetivo principal de éste trabajo fue medir espectrofotométricamente la degradación de las tabletas de ácido ascórbico por el efecto a la luz durante su almacenaje en la farmacia.

El método empleado fue el inferencial y la metodología que se siguió fue preparar dieciocho diluciones de ácido ascórbico de las marca Bayer y Similares a concentraciones iguales, las cuales se midieron en su proceso de degradación mediante la técnica de espectrofotometría UV-Vis a una longitud de onda de 243 nm, además se realizaron pruebas de calidad como: organolépticas, tamaño, forma, y fragilidad o friabilidad. De los resultados obtenidos, se determina el comportamiento cinético de la reacción que se lleva a cabo entre al ácido ascórbico en presencia de luz como catalizador, y se reporta un orden de reacción de primer orden; haciendo la comparación entre éstas dos marcas, se obtiene que: la foto-degradación de las tabletas Bayer ocurre con menos rapidez en comparación con las tabletas Similares, y comparando el envase de las tabletas Similares con el de las tabletas Bayer, se determina que el envase de las tabletas Similares no es efectivo para la protección del principio activo, mientras que el envase de las tabletas Bayer es más efectivo para evitar la foto-degradación del principio activo del ácido ascórbico.

ABREVIATURAS

mL.- Mililitros

BM.- Baño María

cm.- Centímetros

mm.- Milímetros

g.- Gramos

UV.- Ultravioleta

IR.- Infrarrojo

RF.- Radiofrecuencias

G.I.- Símbolo para Medicamento Genérico Intercambiable

BPF: Buenas Prácticas de Fabricación

PNO.- Procedimiento Normalizado de Operación.

lb.- libra

in.- pulgada

PA.- Principio Activo

mg.-miligramos

HR.-humedadrelativa

ICH. - The International ConferenceOnHarmonisation.

TBREES.- Tablet as Bayer Rosas Envasadas Expuestas al Sol

TBVEES.- Tablet as Bayer Verdes Envasadas Expuestas al Sol

TBAEES.- Tablet as Bayer Amarillas Envasadas Expuestas al Sol

TBRSEES.- Tablet as Bayer Rosas Sin Envase Expuestas al Sol

TBVSEES.- Tablet as Bayer Verdes Sin Envase Expuestas al Sol

TBASEES.- Tablet as Bayer Amarillas Sin Envase Expuestas al Sol

TBRESES.- Tabletas Bayer Rosas Envasadas Sin Exposición al Sol

TBVESES.- Tabletas Bayer Verdes Envasadas Sin Exposición al Sol

TBAESES.- Tabletas Bayer Amarillas Envasadas Sin Exposición al Sol

TSNEES.- Tabletas Similares Naranjas Envasadas Expuestas al Sol

TSREES.- Tabletas Similares Rosas Envasadas Expuestas al Sol

TSAEES.- Tabletas Similares Amarillas Envasadas Expuestas al Sol

TSNSEES.- Tabletas Similares Naranjas Sin Envase Expuestas al Sol

TSRSEES.- Tabletas Similares Rosas Sin Envase Expuestas al Sol

TSASEES.- Tabletas Similares Amarillas Sin Envase Expuestas al Sol

TSNESES.- Tabletas Similares Naranjas Envasadas Sin exposición al Sol

TSRESES.- Tabletas Similares Rosas Envasadas Sin Envase Expuestas al Sol

TSAESES.- Tabletas Similares Amarillas Envasadas Sin Exposición al Sol

ÍNDICE

	Página
Agradecimientos y Dedicatoria.....	I-II
Resumen.....	III
Abreviaturas.....	IV-V
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DE LA HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	1
1.1 Planteamiento del problema.....	1
1.2 Hipótesis.....	2
1.3 Objetivos.....	3
1.3.1 Objetivo General.....	3
1.3.2 Objetivos específicos.....	3
1.4. Variables.....	3
1.4.1. Variables dependientes.....	3
1.4.2. Variables independientes.....	4
1.5. Delimitación del tema.....	4
CAPÍTULO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	5
2.1. Marco teórico.....	6
2.1.1. Cinética Química.....	7
2.1.1.1. Orden de reacción.....	9
2.1.2. Métodos espectroscópicos.....	15
2.1.3. Introducción a la espectrofotometría ultravioleta- visible.....	16
2.1.4. Introducción histórica y conceptual a la calidad.....	16
2.1.5. Envases Farmacéuticos.....	24
2.1.6. Introducción a la estabilidad.....	29
2.1.6.1. Estabilidad de productos.....	30
2.1.7. Tabletas o comprimidos	31
2.1.7.1. Clasificación de comprimidos para uso oral.....	31
2.1.7.2. Pruebas de calidad y determinación de estabilidad de comprimidos.....	33
2.1.8. Ácido ascórbico o Vitamina C.....	35

2.1.8.1. Propiedades físicas y químicas del ácido ascórbico.....	36
2.1.8.2. Características fisiológicas.....	37
2.1.8.3. Acciones Farmacológicas.....	38
2.1.8.4. Absorción, distribución y eliminación en el cuerpo.....	40
2.1.8.5. Biosíntesis del ácido ascórbico.....	41
2.1.8.6. Indicaciones terapéuticas.....	41
2.2. Marco Jurídico.....	42
2.2.1. Ley general de salud.....	42
2.2.1.1. Artículo 222 de la Ley General de Salud.....	43
2.2.1.2. Artículo 225 de la Ley General de Salud.....	43
2.2.1.3. Artículo 231 de la Ley General de Salud.....	44
2.2.1.4. Artículo 233 de la Ley General de Salud.....	44
2.2.2. Nom-073-SSA1-2005, estabilidad de fármacos y medicamentos.....	44
2.2.3. NOM-059-SSA1-1993, que tiene como título Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos y NOM-164-SSA1-1998, que tiene como título Buenas prácticas de fabricación para fármacos.....	44
2.3. Marco Histórico.....	47
2.3.1 Historia del escorbuto y el descubrimiento de la vitamina C.....	47
2.3.2. Estudios que se relacionan con la estabilidad de vitamina C envasada.....	48
2.3.2.1. Globalización de los requisitos para la comercialización de medicamentos: importancia de la humedad ambiental en el diseño de los estudios de estabilidad.....	48-49
 CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS.....	 50
3.1. Diseño y metodología experimental.....	50
3.2. Materiales e instrumentos.....	51
3.3. Reactivos.....	51
3.4. Software.....	52
3.5. Metodología para la determinación de los parámetros de calidad.....	52
3.6. Preparación de las soluciones de ácido ascórbico para cada uno de los lotes.....	53

3.7. Procedimiento de medición.....	53
3.8. Metodología para el estudio de la cinética química de la reacción de foto-degradación del ácido ascórbico.....	54-56
 CAPÍTULO VI: RESULTADOS	57
4.1. Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra.....	57
4.1.1. Prueba K-S para tabletas Bayer y Similares.....	57-58
4.2. Estudio de la cinética de reacción y comparación de la velocidad de reacción.....	59
4.2.1. Logaritmo de las absorbancias obtenidas de la mediciones de las tabletas Bayer que fueron expuestas al sol envasadas.....	59
4.2.2. Logaritmos de las absorbancias obtenidas de las mediciones de tabletas Bayer que fueron expuestas al sol sin el envase.....	60
4.2.3. Logaritmos de las absorbancia obtenidas de las mediciones de las tabletas Bayer envasadas sin exposición al sol.....	61
4.2.4. Logaritmos de las absorbanciasobtenidas de las mediciones de las tabletas Similares envasadas expuestas al sol.....	62
4.2.5. Logaritmos de las absorbanciasobtenidas de las mediciones de las tabletas Similares sin envase expuestas al sol.....	63
4.2.6. Logaritmos de las absorbancia obtenidas de las mediciones de las tabletas Similares envasadas sin exposición al sol.....	64
4.3. Comparación de foto-degradación entre tabletas de diferentes marcas (Bayer y Similar): prueba t-Student.....	65
4.3.1. Comparativo de tabletas de diferente color.....	65
4.4. Comparación de foto- degradación entre tabletas de diferentes marcas (Bayer y Similar): prueba ANOVA.....	70
4.5. Pruebas de calidad para tabletas de ácido ascórbico de diferente marca comercial.....	72
4.5.1. Pruebas de calidad organolépticas.....	72
4.5.2. Forma y tamaño de las tabletas de ácido ascórbico.....	73
4.5.3. Fragilidad o Friabilidad.....	74

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES.....	75
5.1. Conclusiones específicas.....	75
5.2. Conclusión general.....	76
5.3. Trabajo a Futuro.....	77
Glosario.....	78-83
Anexo A. Pruebas estadísticas.....	84
A.1.Prueba de Kolmogorov-Smirnov (K-S).....	84
A.2.Prueba t-Student.....	85
A.2.1Contraste para dos grupos.....	85
A.3. Prueba de análisis de Varianza (ANOVA).....	87
Referencias.....	90

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla No.2.1.8.1.Propiedades físicas y químicas del ácido ascórbico.....	36
Tabla 4.1.1.1. Resultados obtenidos de la normalidad de los logaritmos naturales de las tabletas Bayer. Prueba K-S.....	58
Tabla 4.1.1.2. Resultados obtenido de la normalidad los logaritmos naturales de las tabletas Similares. Prueba K-S.....	58
Tabla 4.2.1.1 Resultados obtenidos a partir de la ecuación cinética de foto-degradación del ácido ascórbico en las tabletas Bayer.....	59
Tabla 4.2.2.1. Resultados obtenidos a partir de la ecuación de cinética de foto-degradación del ácido ascórbico en las tabletas Bayer.....	60
Tabla 4.2.3.1. Resultados obtenidos a partir de la ecuación cinética de foto-degradación del ácido ascórbico en las tabletas Bayer.....	61
Tabla 4.2.4.1. Resultados obtenidos a partir de la ecuación cinética de foto-degradación del ácido ascórbico en las tabletas Similares.....	62
Tabla 4.2.5.1. Resultados obtenidos a partir de la ecuación cinética de foto-degradación del ácido ascórbico en las tabletas Similares.....	63
Tabla 4.2.6.1. Resultados obtenidos a partir de la ecuación cinética de foto-degradación del ácido ascórbico en las tabletas Similares.....	64
Tabla 4.3.1.1. Comparativo de tabletas de diferente color, de la misma marca en condiciones iguales. Prueba t-Student.....	65
Tabla 4.3.1.2.Comparativo entre tabletas de color, marca y condiciones diferentes. Prueba t-Student.....	66
Tabla 4.3.1.3. Comparativo de tabletas de colores rosa, verde/naranja y amarillas en condiciones y de marca diferentes.....	67
Tabla 4.3.1.4. Comparativo de tabletas rosas contra tabletas de otro color, de marca y condiciones diferentes.....	68
Tabla 4.3.1.5. Comparativo de tabletas entre los colores verde/naranja contra amarillas, de marcas y condiciones diferentes.....	69
Tabla 4.4.1. Comparativo entre grupos de tabletas Bayer en condiciones y colores diferentes Prueba ANOVA.....	70

Tabla 4.4.2. Comparativo entre grupos de tabletas Similares en condiciones y colores diferentes Prueba ANOVA.....	71
Tabla 4.5.1.1. Pruebas organolépticas (color, olor, sabor, humedad y textura) de las tabletas Bayer.....	72
Tabla 4.5.1.2. Pruebas organolépticas (color, olor, sabor, humedad y textura) de las tabletas Similares.....	72
Tabla 4.5.2.1. Forma de tabletas Bayer y similares.....	73
Tabla 4.5.2.2. Tamaño de las tabletas Bayer y Similares.....	73
Tabla 4.5.3. % de fragilidad de tabletas Bayer y Similares.....	74

ÍNDICE DE FIGURAS Y GRÁFICAS

Figura No.2.1.1.1. Gráfica de la concentración de C Vs. t, para una reacción de primer orden	11
Figura No.2.1.1.2. Representación gráfica del logaritmo natural de la concentración C sobre el tiempo para una reacción de primer orden	11
Figura No.2.1.1.3. Representación gráfica del logaritmo natural de la concentración C sobre el tiempo para una reacción de segundo orden	13
Figura No.2.1.2. Representación grafica del espectro electromagnético.....	15
Figura No.2.1.8.1. Estructuras del ácido ascórbico y deshidroascórbico.....	37
Gráfico 4.2.1.1. Gráfica de linealidad de primer orden de reacción. Representación de los logaritmos naturales de las absorbancias sobre el tiempo de degradación de las tabletas rosas, verde y amarillas de la marca Bayer, envasadas expuesta al sol.....	60
Gráfico 4.2.2.1. Gráfica de linealidad de primer orden de reacción. Representación de los logaritmos naturales de las absorbancias sobre el tiempo de degradación de las tabletas rosas, verde y amarillas de la marca Bayer, expuestas al sol sin envase.....	61
Gráfico 4.2.3.1. Gráfica de linealidad de primer orden de reacción. Representación de los logaritmos naturales de las absorbancias sobre el tiempo de degradación de las tabletas rosas, verde y amarillas de la marca Bayer, envasadas sin exposición al sol.....	62
Gráfico 4.2.4.1. Gráfica de linealidad de primer orden de reacción. Representación de los logaritmos naturales de las absorbancias sobre el tiempo de degradación de las tabletas naranjas, verdes y amarillas de la marca Similar, envasadas con exposición al sol.....	63
Gráfica 4.2.5.1. Gráfica de linealidad de primer orden de reacción. Representación de los logaritmos naturales de las absorbancias sobre el tiempo de degradación de las tabletas naranjas, verdes y amarillas de la marca Similar, sin envase expuestas al sol.....	64
Gráfico 4.2.6.1. . Gráfica de linealidad de primer orden de reacción. Representación de los logaritmos naturales de las absorbancias sobre el tiempo de degradación de las tabletas naranjas, verdes y amarillas de la marca Similar, envasadas sin exposición al sol.....	65

CAPÍTULO I.

PLANTEAMIENTO DE LA HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En el presente trabajo se compara la estabilidad del Ácido Ascórbico (Vitamina C) de dos marcas comerciales, el estudio realizado nos ayuda a determinar parámetros de calidad y aproximar la concentración del medicamento al momento de la ingesta simulando un periodo de tiempo de almacenamiento considerable, así mismo, la exposición a luz solar en distintas condiciones de las tabletas; adicional al estudio de contenido de principio activo, se exponen los resultados de distintas pruebas de calidad, documentadas en la bibliografía y normatividad, las cuales son útiles para determinar el cumplimiento de los parámetros de calidad, establecidos por la legislación de los Estados Unidos Mexicanos. A partir de las determinaciones realizadas se lleva a cabo un estudio de control de calidad sobre los parámetros más relevantes del producto de distas marcas.

1.1 Planteamiento del problema

La estabilidad de los medicamentos es una característica que se debe garantizar y que, por lo tanto es un requisito fundamental que se debe demostrar por los fabricantes de un producto farmacéutico antes que se autorice para su inscripción y comercialización del producto por las autoridades sanitarias del país.^[3]

La estabilidad se ve afectada por diversos factores ambientales, tales como la temperatura, la luz, la humedad, los microorganismos, etc. Se debe de tener en cuenta que cuando un medicamento se degrada por alguno de los diferentes factores, el principio activo pierde su eficiencia terapéutica, lo cual puede ser un riesgo para la salud, ya que, en aquellos casos en que los productos de degradación son tóxicos, puede verse afectada la seguridad del paciente. Las pruebas de estabilidad no sólo sirven, para determinar la fecha de caducidad que tiene el medicamento, sino también para definir la forma y la manera en cómo se debe de almacenar, ya sea en la farmacia o por el paciente. Cuando se conserve un medicamento se deben respetar las condiciones del laboratorio titular del registro con relación a las temperaturas de almacenamiento.^[3-4]

Algunos medicamentos como las vitaminas, son sustancias que son muy sensibles a diferentes factores como la luz, la temperatura, la presencia de oligoelementos y bisulfitos o el tipo de material en el que se envasan. En los años 80's se realizaron varios estudios y se describió en varias publicaciones los problemas que causaban en su estabilidad. Tal caso de inestabilidad es el que presenta la vitamina C, cuando sufre oxidación y el cobre cataliza ésta reacción. La protección que generan los envases primarios a los diferentes medicamentos es importante, ya que éstos los protegen de la luz, la temperatura, la humedad, y otros factores que puede alterar el principio activo.^[2, 5]

En base a esto surge la necesidad de evaluar la protección que genera el envase al principio activo de ácido ascórbico, para evitar su degradación durante su estancia en la farmacia, utilizando para su estudio diluciones a diferentes concentraciones de dos marcas comerciales a condiciones no favorables, previo a la adquisición por el consumidor.

1.2.HIPÓTESIS

El uso de materiales para el envasado de productos farmacéuticos debe garantizar la estabilidad del medicamento, no generar alteraciones al principio activo, protegiéndolo de posibles factores internos y externos que puedan producir inestabilidad.

Con anterioridad las tabletas de ácido ascórbico (vitamina C) eran envasadas en frascos de vidrio color ámbar, hoy en día el material utilizado es el plástico, y se ha cuestionado sobre la protección que brinda para evitar la degradación de la vitamina C. Por lo tanto, se diseña el presente estudio para la evaluación de la concentración del principio activo cuando se encuentra envasado y en la farmacia, y si al momento de la ingesta se consume la cantidad reportada en el marbete.

“La calidad del principio activo de las tabletas de ácido ascórbico que son producidas por las marcas Bayer y Similar, es afectada directamente por el tipo de envase y foto-exposición, de tal manera que al momento de la ingesta el valor reportado en el marbete es mayor al que realmente se ingiere”

1.3 OBJETIVOS.

Para evitar la degradación de fármacos por diferentes factores, es indispensable desarrollar métodos eficaces que ayuden a mantener intacto al principio activo, el cual, no debe degradarse fácilmente, sobre todo cuando se encuentra envasada y en condiciones ambientales favorable; evitando que el envase que lo contenga no cause efectos adversos.

1.3.1 OBJETIVO GENERAL.

Medir espectrofotométricamente la degradación de las tabletas de ácido ascórbico por el efecto de exposición a la luz durante su almacenaje en la farmacia.

1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Comprobar si el envase protege al principio activo de ácido ascórbico de la luz, para evitar la degradación fotoquímica.
- Se determina a partir de los resultados obtenidos, si el principio activo de ácido ascórbico que se reporta en el marbete es el que realmente se ingiere por el consumidor.
- Realizar un comparativo de calidad de las tabletas de ácido ascórbico de las marcas comerciales analizadas, en cuanto a características organolépticas, friabilidad y parámetros físicos.

1.4 VARIABLES

Existen diferentes factores que afectan el estudio de estabilidad y calidad de las tabletas de vitamina C, las cuales se han clasificado como variables dependientes e independientes, que se clasifican a continuación:

1.4.1 VARIABLES DEPENDIENTES.

- Tiempo de medición
- Concentración
- Espectrofotómetro
- Analista
- Condiciones Ambientales

1.4.2 VARIABLES INDEPENDIENTES.

- Pipetas
- Matraz volumétrico
- Marca comercial de tabletas de Vitamina C
- Condiciones de almacenaje en la farmacia

1.5. DELIMITACIÓN DEL TEMA

El presente trabajo fue realizado en el Laboratorio de Desarrollo Farmacéutico de la Facultad de Químico Farmacobiología de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo y en el Laboratorio de Biofísica del Instituto de Física y Matemáticas de esta misma institución, con la colaboración del Laboratorio de Metalurgia de la UMSNH, en los meses de diciembre de 2010 y enero del 2011. Donde se analizaron dieciocho diluciones de tabletas masticables de ácido ascórbico de dos marcas comerciales, Cevalin Infantil del laboratorio Bayer, S.A de 100 mg y Vitamina C para niños con Rose Hips del laboratorio Zerboni S.A de 1,40g c/u (distribuida por farmacias Similares), a las cuales se les determinó de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) algunos de los parámetros que se describen en esta, y complementado el estudio con la determinación de la estabilidad que tienen las tabletas cuando estas se encuentran en el envase primario.

Partiendo de las bases teóricas y experimentales que se describen en los siguientes capítulos, se determina si la hipótesis planteada se cumple o no, ya que en base al estudio de foto-degradación del ácido ascórbico, se concluirá si en verdad la ingesta es la que se reporta en el marbete y cumple con todas las características que se establecen en la FEUM.

CAPÍTULO II

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

El presente capítulo tiene como objetivo determinar las bases teóricas que permitan interpretar los resultados de la degradación del ácido ascórbico. Para poder cumplir con esto, este capítulo se divide en: marco referencial, marco legal y el marco filosófico.

En el marco referencial se describe la influencia que tienen diferentes disciplinas como la cinética química, la espectrofotometría y la calidad. Se describen las propiedades y características que tiene el ácido ascórbico, se habla sobre la estabilidad, envases farmacéuticos, y otros temas que son de relevancia para comprender todo lo relacionado con la estabilidad de tabletas de vitamina C.

Se estipulan algunos antecedentes que se tiene sobre el estudio de estabilidad de la vitamina C y su descubrimiento. En el marco legal, se establecen algunos artículos que se encuentran en la Ley General de Salud, y las normas mexicanas que describen la estabilidad de medicamentos, y las buenas prácticas para elaboración de fármacos.

En base a esto se sustenta el estudio que se ha planteado y se ha realizado, proporcionado una solución a la problemática.

2.1. MARCO TEÓRICO

En el marco teórico se describen varios parámetros que se consideran indispensables para la compresión y determinación de la estabilidad de las tabletas de ácido ascórbico, sobre su almacenaje y consumo.

En primera instancia se describe la cinética química y los diferentes parámetros que establece esta disciplina, para la determinación del tipo de reacción y la velocidad de degradación de fármacos.

Posteriormente se introduce a las bases teóricas de la espectrofotometría UV-Visible, ya que en base a lo establecido por la ley de Lambert-Beer, se interpretan los resultados que se obtuvieron de las muestras expuestas y no expuestas a la luz solar por varios días.

Otro tema importante es la calidad, donde se explica, cómo influye en la industria y en la vida cotidiana de toda persona que está involucrada con esta. En segunda instancia se ha determinado la definición de un envase farmacéutico, la calidad con la que se elabora y los requisitos que se deben cumplir para ser utilizados como contenedor del preparado farmacéutico. Se introduce a la estabilidad de fármacos, y la influencia de algunos factores para su degradación. Se define el término tableta o comprimido, su clasificación y las pruebas de calidad que se les realizan para poder distribuir las a la población.

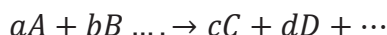
Por último se expone la naturaleza del ácido ascórbico, sus propiedades físicas y químicas, acción farmacológica, su absorción, distribución y eliminación en el organismo, y otros temas relacionados.

2.1.1. Cinética química

Estudia los mecanismos de reacción por los cuales una reacción química alcanza su estado final desde el estado inicial y la velocidad con la que esta reacción se produce. Involucra también el estudio de la **velocidad de los cambios químicos** y de la forma en que esta es influida por las condiciones de concentración de los reactantes, los productos y otras especies químicas que pudiesen estar presentes, así como por otros factores como el solvente, la presión y temperatura.^[2]

La **velocidad de una reacción** se define como el aumento de velocidad de la concentración de los reactivos o de los productos. En términos experimentales la velocidad de una reacción se determina en forma directa o indirecta en donde los cambios se efectúan en función del tiempo.^[6-7]

Cuando en una reacción están presentes más de un reactante, esos cambios necesitan normalizarse de acuerdo con la estequiometría de la reacción. Para una ecuación de este tipo:



Donde las letras mayúsculas representan las especies químicas y las letras minúsculas, los coeficientes estequiométricos, la velocidad con la que los reactantes se convierten en productos pueden determinarse al seguir la velocidad de desaparición de los reactantes en función del tiempo:

$$velocidad = -\frac{1}{a} \frac{d[A]}{dt} = \frac{1}{b} \frac{d[B]}{dt} \quad Ec. 2.1.1.$$

En esta ecuación los corchetes indican concentraciones (en general estas son representadas en molaridad, al menos que se indique de otra manera) y d representa la función derivada. El signo negativo significa que la concentración de los reactantes esta en disminución y la velocidad debe ser siempre positiva a medida que la reacción progrese de reactantes a productos. Pero cuando en una ecuación el signo es positivo, esto indica que la concentración de los productos está en aumento.

$$velocidad = +\frac{1}{c} \frac{d[C]}{dt} = +\frac{1}{d} \frac{d[D]}{dt} \quad Ec. 2.1.2$$

Nótese que estos modelos de velocidad son sólo para el tipo de reacción donde los reactantes se convierten de manera irreversible a productos, sin pasar por ningún intermediario.

Si $[A]_0$, $[B]_0$, $[C]_0$, y $[D]_0$, representan las concentraciones iniciales de cada uno de los reactantes y productos que están presentes en una reacción, aun tiempo determinado (t), donde la concentración de los reactantes o productos disminuye (en este caso de A y B) o aumenta (de C o D), expresándose de la siguiente manera: aX ($[A]_t = [A]_0 - aX$) y bX ($[B]_t = [B]_0 - bX$) y ($[C]_t = [C]_0 + cX$) y ($[D]_t = [D]_0 - dX$), reduciéndose la ecuación de velocidad en: ^[2]

$$velocidad = + \frac{dX}{dt} \quad \text{Ec. 2.1.4.}$$

La ley de acción de masas relaciona estas velocidades que fueron determinadas en forma experimental con las concentraciones de todas las especies reactantes. La cual establece: “La velocidad a la cual sucede una reacción es directamente proporcional al producto de las concentraciones de reaccionantes que intervienen en el paso determinante de la reacción, elevadas cada una de ellas a una potencia igual al número de moléculas que intervienen en dicha reacción” ^[2, 8-9]

$$velocidad = k [A]^n [B]^m \dots \quad \text{Ec. 2.1.5}$$

Donde la constante de proporcionalidad k (constante de velocidad específica o constante de velocidad) debería ser independiente de las concentraciones de todas las especies químicas. Los exponentes n y m van a conocerse como órdenes de la reacción con respecto a los componentes A y B; la suma de estos representa el orden total de la reacción.

Es importante mencionar que para obtener una ecuación neta, donde la suma de dos o más ecuaciones elementales, no se requiere que el orden de la reacción con respecto a una especie química sea idéntico a su coeficiente estequiométrico en la ecuación neta. Una ecuación correcta de velocidad debería contener sólo las especies químicas que son los reactantes y los productos, y no deberían contener ninguna especie química que fuese intermediaria de la reacción química. Al menos que el coeficiente estequiométrico del reactante o producto que se sigue para dar una reacción sea la unidad, la velocidad de

reacción no es equivalente a los cambios en la concentración de las especies químicas con respecto al tiempo.[^{2]}

2.1.1.1. Orden de reacción:

➤ **Reacción de cero orden:** La velocidad de reacción (descomposición, disolución, liberación de un fármaco) va a ser independiente de la concentración de la sustancia o del fármaco que pueda descomponerse al pasar el tiempo; es decir, la velocidad va a ser constante. A menudo la cinética de cero orden se aplica a procesos que se producen en la separación de fases, en donde la concentración superficial va a mantenerse constante debido a que las zonas de reacción van a estar saturadas (cinética enzimática, interacción con el receptor del fármaco) y se reponen constantemente por la difusión de material nuevo desde el seno de una fase. El criterio de difusión es aplicado para la hidrólisis de fármacos y suspensiones o a la liberación a partir de formas farmacéuticas de liberación controlada, un ejemplo son los parches transdérmicos. [^{8, 10}]

A continuación se muestra el modelo general para una reacción que sigue orden cero:

$$-\frac{1}{c} \frac{dC}{dt} = K \quad \text{Ec. 2.1.6}$$

K = es la constante de velocidad de la reacción

Si este tipo de reacción se resuelve por integración nos permitirá encontrar cualquier concentración de sustancia por reaccionar a cualquier tiempo t .

$$\int_{C_0}^C dc = -cK \int_0^t dt \quad \text{Ec. 2.1.7}$$

Separando variables de la ecuación anterior tenemos que:

$$C - C_0 = -cKt \quad \text{Ec. 2.1.8}$$

$$\text{En donde: } C = -cKt + C_0 \quad \text{Ec. 2.1.9}$$

C = es la concentración por reaccionar a un tiempo $=t$

Expresando la velocidad de reacción como concentración que ha reaccionado al paso del tiempo, se obtendrá:

$$\frac{dx}{dt} = K \quad \text{Ec. 2.1.10}$$

$$dx = K dt \quad \text{Ec. 2.1.11}$$

Integrando la ecuación de velocidad, se obtiene:

$$\int_{x_0}^x dx = K \int_0^t dt = x - x_0 = Kt = x = Kt + x_0 \quad \text{Ec. 2.1.12}$$

➤ **Reacción de primer orden:** cuando la velocidad de una reacción es proporcional a la primera potencia de la concentración de un reactante, la ecuación de velocidad es determinada por^[2, 8]

$$\frac{dX}{dt} = k[C]_t = k([C]_0 - cX) \quad \text{Ec. 2.1.13}$$

Donde c va a representar el coeficiente estequiométrico para el reactante C . Para este caso donde $c = 1$, el reacomodamiento de la ecuación 2.1.13 va a ser de la siguiente manera:

$$\int \frac{dX}{([C]_0 - X)} = k \int dt \quad \text{Ec. 2.1.14}$$

Cuando la ecuación anterior se integra entre los límites desde $t=0$ (en el que $X=0$) hasta $t=t$ (en el que $X=X$), la siguiente ecuación integrada de primer orden se obtiene:

$$[C]_t = [C]_0 \cdot e^{-kt} \quad \text{Ec. 2.1.15}$$

La siguiente gráfica muestra como el reactante C decae en términos exponenciales a productos de acuerdo con la ecuación 2.1.15. La velocidad de reacción (valor negativo de la tangente de esta curva a cualquier t) que disminuye con el tiempo a medida que la concentración del reactante se reduce.

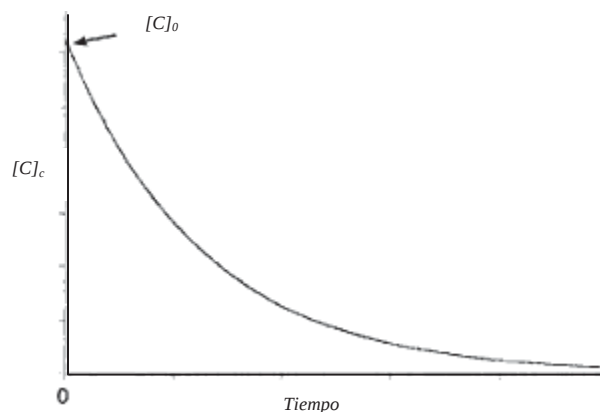


Figura No.2.1.1.1. Gráfica de la concentración de C Vs t, para una reacción de primer orden.^[2]

La ecuación 2.1.15 puede linealizarse por reordenamiento para dar la ecuación 2.1.16. Esta ecuación considera que una gráfica del logaritmo natural de la concentración del reactante en función del tiempo debería dar una línea con una pendiente igual a $-k$ y una ordenada al origen igual al logaritmo natural de la concentración inicial del reactante.

$$\ln[C]_t = -kt + \ln[C]_0 \quad \text{Ec. 2.1.16}$$

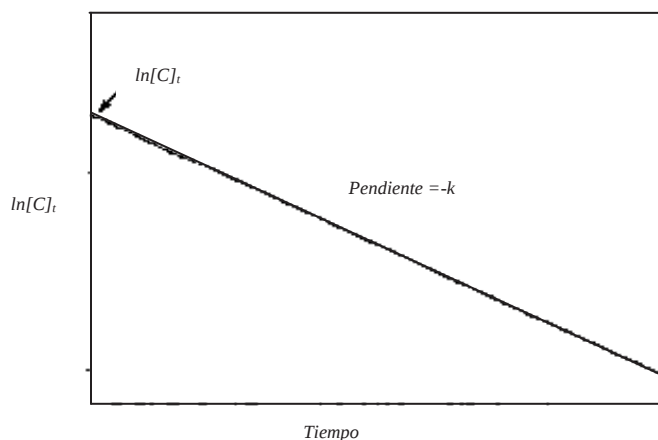


Figura No.2.1.1.2. Representación gráfica del logaritmo natural de la concentración C sobre el tiempo para una reacción de primer orden.^[2]

➤ **Reacciones de segundo orden:** existen dos tipos de reacciones de segundo orden. El primer caso, asume que la velocidad de reacción va a ser proporcional a la concentración del reactante, y se eleva a la potencia dos; o sea, que va a ser una reacción de segundo orden con respecto a C , cuyo caso la ecuación de velocidad va a tomar la siguiente forma:^[2, 8, 11]

$$\frac{dX}{dt} = [C]_1^2 = ([C]_0 - aX)^2 \quad \text{Ec. 2.1.17}$$

Donde a va a representar el coeficiente estequiométrico del reactante en la ecuación neta. Para el caso donde el coeficiente del reactante C es 2, la ecuación anterior puede reordenarse de la siguiente manera:

$$\int \frac{dX}{([C]_0 - 2X)^2} = k \int dt \quad \text{Ec. 2.1.18}$$

Integrando la ecuación anterior entre los límites desde $t=0$ (en el que $X=0$) hasta $t=t$ (en el que $X=X$), se obtiene la ecuación siguiente integrada de segundo orden:

$$\frac{1}{[C]_t} = 2kt + \frac{1}{[C]_0} \quad \text{Ec. 2.1.19}$$

Nótese que al verse tomado en cuenta la estequiometría de la derivación anterior, donde el coeficiente estequiométrico 2, se incorpora en la ecuación anterior. Si la velocidad de reacción se quiere determinar, por la desaparición de reactante A , sin considerar la estequiometría, la constante de velocidad va a ser el doble que la constante de velocidad verdadera.

La ecuación anterior sugiere que para una reacción de segundo orden, si se gráfica la recíproca de concentración del reactante C con función al tiempo, la pendiente de la recta va a ser igual a la constante de velocidad k , y la ordenada al origen va a ser recíproca de la concentración inicial de C .

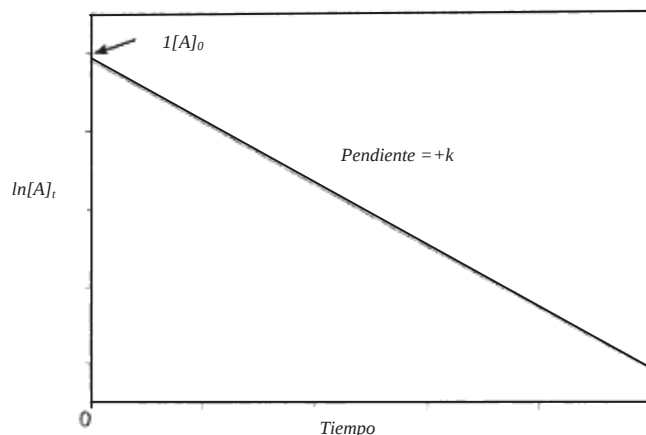


Figura No.2.1.1.3. Representación gráfica del logaritmo natural de la concentración C sobre el tiempo para una reacción de segundo orden.^[2]

Si se reordena la ecuación anterior y resolviendo para k da:

$$k = \frac{1}{t} - \frac{[C]_0 - [C]_t}{[C]_0[C]_t} \quad \text{Ec. 2.1.20}$$

La constante de velocidad se expresa en unidades de concentración y tiempo ($\text{mol/l}^{-1}\text{seg}^{-1}$).

El segundo tipo de reacción de este tipo, se va a producir cuando la velocidad de reacción es proporcional al producto de las concentraciones de dos reactantes, cada uno de ellos va estar elevado a la potencia 1, que es de primer orden con respecto a ambos reactantes. La ecuación siguiente, representa la ecuación de velocidad para esta reacción:

$$\frac{dX}{dt} = [C]_t[B]_t = ([C]_0 - aX)([B]_0 - bX) \quad \text{Ec. 2.1.21}$$

➤ **Reacciones de tercer orden:** este tipo de reacción raramente se da, ya que requiere una colisión simultánea de tres especies químicas. Hay varias formas en las que puede ocurrir una reacción de éste tipo, desde la combinación de tres entidades químicas diferentes, para las que la orden de la reacción con respecto a cada una de ellas es 1, o el caso más simple donde hay tres sustancias reactantes idénticas, para que el orden de la reacción con respecto a éstas especies es 3. Para el caso tres, si el cociente estequiométrico de una entidad reactante sólo C es 3, entonces la ecuación de velocidad va a ser la siguiente:^[2, 8]

$$\int \frac{dx}{([C]_0 - 3X)^2} = k \int dt \quad \text{Ec. 2.1.22}$$

Integrando la ecuación anterior, entre los límites desde $t=0$ (en el que $X=0$) hasta $t=t$ (en el que $X=X$), se obtiene la siguiente ecuación:

$$\frac{1}{[C]_1^2} = 6kt + \frac{1}{[C]_0^2} \quad \text{Ec. 2.1.23}$$

Se advierte que si la estequiometría no se tomase en cuenta y la velocidad se determinará por la velocidad de desaparición del reactante C , la ecuación anterior tendría un 2 acompañado de k en vez de un 6, y el valor de la constante de velocidad sería tres veces el de la constante de velocidad en la ecuación anterior.

Para calcular otro tipo de reacción de tercer orden, cuando la velocidad de reacción es proporcional al producto de las concentraciones de dos reactantes, en donde uno de ellos va estar elevado a la potencia 1 y el otro, a la potencia 2; o sea cuando el reactante es de primer orden con respecto a un reactante y de segundo orden con respecto al otro. La siguiente ecuación muestra la velocidad para este tipo de reacción.

$$\frac{dX}{dt} = [C]^2_t [B]^t = ([C]^0 - aX)^2 ([B]^0 - bX) \quad \text{Ec. 2.1.24}$$

Si se tienen coeficientes estequiométricos, a y b que sean iguales a 1, entonces la ecuación anterior puede reordenarse e integrarse entre límites desde $t=0$ (en el que $X=0$) hasta $t=t$ (en donde $X=X$). La siguiente ecuación va a determinar la velocidad que resulta de la ecuación anterior:

$$k = \frac{1}{t} \frac{1}{[B]_0 - [C]_0} \frac{[C]_0 - [C]_t}{[C]_0 [C]_t} + \frac{1}{([B]_0 - [C]_0)^2} \ln \frac{[C]_t [B]_0}{[B]_t [C]_0} \quad \text{Ec. 2.1.25}$$

Pero si los coeficientes estequiométricos son $a=2$ y $b=1$, la ecuación anterior se reordena e integra entre los límites desde $t=0$ (en el que $X=0$) hasta $t=t$ (en el que $X=X$), y la constante de velocidad se determinaría por la siguiente ecuación:

$$k = \frac{1}{t} \frac{1}{2[B]_0 - [C]_0} \frac{[C]_0 - [C]_t}{[C]_0 [C]_t} + \frac{1}{(2[B]_0 - [C]_0)^2} \ln \frac{[C]_t [B]_0}{[B]_t [C]_0} \quad \text{Ec. 2.1.26}$$

2.1.2. Métodos espectroscópicos:

La espectroscopia es una ciencia que se encarga de estudiar las interacciones que suceden entre la radiación y la materia. Las técnicas espectroscópicas se basan en la observación de las interacciones entre la materia y la radiación electromagnética. La interacción de los electrones en los átomos o en las moléculas, pueden distribuirse en varios niveles de energía, aunque principalmente residen en los niveles más bajos o estado fundamental. Cuando se es suministrado con energía por medio de una radiación electromagnética, los electrones pasan a estar excitados, lo que da lugar a un espectro de absorción. Según las reglas de la mecánica cuántica, sólo es absorbida la cantidad de energía que equivale exactamente a la diferencia del nivel energético. Pero cuando los electrones caen de un nivel superior a otro inferior, se emite exactamente un cuanto de energía y se produce un espectro de emisión. Los métodos espectroscópicos miden la cantidad de radiación producida o absorbida por las moléculas o por los átomos.^[12-13]

Los métodos espectroscópicos se clasifican de acuerdo con la región del espectro electromagnético que se utiliza para realizar las mediciones. El espectro electromagnético es aquel que representa el conjunto de todas las radiaciones electromagnéticas por orden de frecuencia o de longitud de onda. Las regiones espectrales se clasifican en: rayos γ , X, ultravioletas (UV), visibles, infrarrojo (IR), las microondas y radiofrecuencias (RF).^[13]

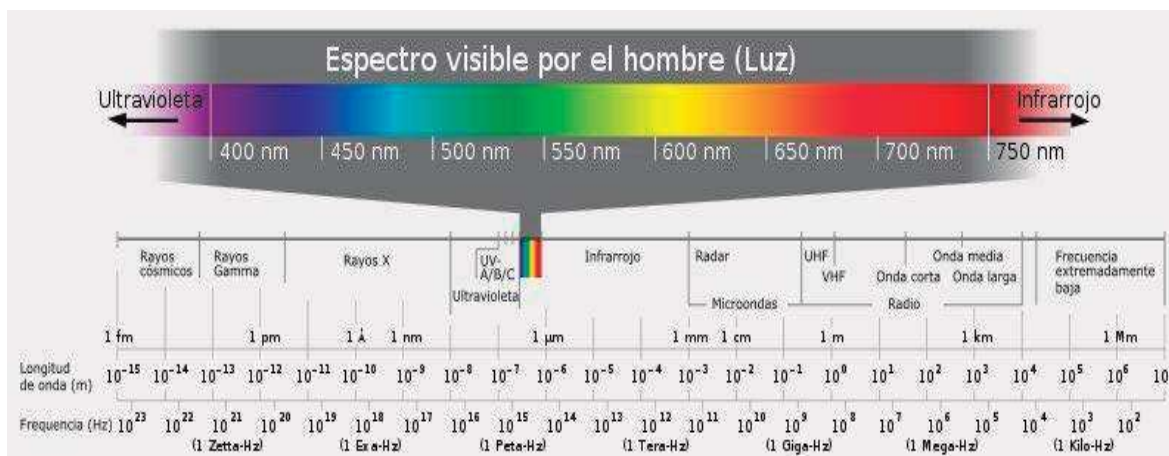


Figura No.2.1.2. Representación grafica del espectro electromagnético^[14]

2.1.3. Introducción a la espectrofotometría ultravioleta- visible:

La espectrofotometría UV- Visible es una técnica de medición de concentración de masa de elementos y compuesto químicos (especies), cuyo principio es la interacción entre la energía electromagnética con la materia. Se fundamenta en medir la radiación monocromática absorbida por un elemento o molécula causante de desplazamientos electrónicos a capas superiores, estas transiciones determinan la región del espectro en la que tiene lugar la absorción.^[15]

La espectroscopía de absorción molecular se va a basar en medir la transmitancia T o de la absorbancia α de disoluciones que se va a encontrar normalmente en cubetas (celdas) transparentes que tiene un camino óptico de b cm. Normalmente la concentración c de un analito absorbente que va estar relacionado linealmente con la absorbancia como se representa en la ecuación matemática siguiente, la cual representa la ley de Beer.

$$\alpha = -\log T = \log \frac{P_0}{P} = \epsilon bc$$

La ley de Lambert-Beer-Bouguer o ley de Beer, da información cuantitativa de cómo es que la atenuación de la radiación va a depender de la concentración de las moléculas que las absorben y la distancia que va a recorrer el rayo en el medio absorbente. Cuando la luz atraviesa una solución de analito, la intensidad de la radiación va a disminuir como consecuencia de la excitación del analito. Cuando mayor sea la trayectoria del rayo en la solución del analito de una concentración conocida, habrá más especies que absorban la radiación y la atenuación.^[16]

2.1.4. Introducción histórica y conceptual a la calidad.

La calidad se define según la ISO 9000 como “el conjunto de propiedades y características de un producto o servicio que le confieren su aptitud para satisfacer las necesidades expresadas o implícitas”.

A continuación se explica algunas de las ideas más relevantes de los gurús de la calidad, utilizadas en la industria farmacéutica y en otras industrias, ya que es importante estudiarlas porque en ellas se fundamenta una gran cantidad de cambios en estas organizaciones,

evolucionando los estilos de dirección, las prioridades, la comprensión de la calidad y el cliente, el rediseño de estas, etc.^[17]

➤ **W. Edwards Deming** (1982) fue uno de los precursores del cambio hacia la calidad en Japón. Deming, decía que el 85% de los problemas se asociaban con la administración, y que los que ejercen la toma de decisiones son aquellos que deben de mejorar el sistema. Su filosofía se define en 14 puntos dirigidos a la alta dirección.^[18-19]

1. **Constancia.** Es indispensable tener como propósito mejorar los productos y los servicios que la compañía ofrece, para mantener el equilibrio en la empresa tanto como en el presente como en el futuro, y se debe promover el crecimiento y la creación de nuevos empleos.
2. **Nueva filosofía.** Es importante adoptar la nueva filosofía para entrar en la era económica, conociendo las responsabilidades de la administración y estableciendo un liderazgo que este dirigido al cambio, y terminar con la producción de artículos defectuosos, con la mediocridad, y elevar los estándares de puntualidad y servicio.
3. **La inspección.** Se sugiere que se produzca con calidad el proceso para evitar defectos en los productos y servicios. El objetivo de la inspección debería estar basada solamente en la auditoria para comprobar las medidas preventivas o detectar cambios en el proceso, ya que la calidad no viene de la inspección, sino del mejoramiento del proceso.
4. **Compras.** Se debe considerar que el precio de un producto no tienen significado si no cumple con las medidas de calidad, en muchas ocasiones se encuentran productos de baja calidad y de altos costos. Por esta razón se sugiere minimizar los costos totales y desarrollar proveedores confiables para cada artículo.
5. **Mejorar continuamente.** Se recomendable utilizar herramientas estadísticas para identificar las causas comunes y especiales, reduciendo el desperdicio y mejorando la calidad en todas y cada una de las actividades de la empresa. Un aumento continuo de la calidad producirá una mejora continuán en la productividad. La mejora de los procesos está en manos de la alta administración, con la aportación de los trabajadores que, aunque es vital, es generalmente limitada.

6. Entrenamiento. Se deben capacitar y entrenar constantemente al personal, para tener resultados favorables en las actividades designadas, y así poder obtener mejores resultados en cuanto a calidad y costos.
7. Supervisión efectiva: la supervisión deberá realizarse sobre el sistema y es responsabilidad de la administración. Su principal aportación debe ser eliminar las barreras que impiden a los trabajadores hacer sus tareas con orgullo. El supervisor debe ser un líder que guíe a los trabajadores e informe a la alta administración acerca de las condiciones de las instalaciones, materiales y equipos que necesitan ser corregidos para la optimización de las operaciones, defectos heredados, maquinaria sin mantenimiento, etc.
8. Eliminar el miedo. La administración es el encargado de generar un ambiente que esté libre de temor, donde el trabajador debe poder reportar los problemas o preguntas sin tener temor o represalias. Es muy importante que se le otorgue seguridad al trabajador con respecto a su empleo.
9. Barreras. Es necesario fomentar el trabajo en equipo, ya que la calidad depende de que haya una organización entre los diferentes departamentos.
10. No poner lemas o metas de productividad. Es recomendable en no poner lemas o metas, ya que es preferible decir a los trabajadores como hacer las cosas y evitar la animosidad y la baja calidad.
11. Cuotas. Es mejor la supervisión y enfatizar la calidad, ya que eso de poner cuotas de artículos defectuosos y desperdicios no ayudan en cuanto a la calidad, procesos o métodos.
12. Reconocer la labor individual (obreros, empleados y directivos). Es importante que cada persona que integra la empresa se centre en realizar sus labores individualmente designadas, para facilitar el trabajo y se tenga una mejor calidad.
13. Capacitación. Es importante que se lleve a cabo un programa educativo en calidad y entrenamiento en control estadísticos de procesos para todos los niveles de la organización.
14. Transformación. La alta administración requerirá la orientación de un consultor experimentado, pero este no deberá tomar las obligaciones que a esta le competen.

➤ **Joseph M. Juran**, Su filosofía se basa principalmente en definir la calidad de un producto como “adecuación al uso”; su “trilogía de la calidad”; el concepto de “autocontrol” y la “secuencia universal del mejoramiento”.^[18-19]

- Mejoramiento de la calidad, por parte de la administración. Los problemas de la calidad pueden dividirse en dos tipos: los que son esporádicos (cambios repentinos adversos) y los crónicos (situaciones adversas a largo plazo). La forma más recomendable para resolver estos problemas es fomentando nuevas actitudes dirigidas hacia la calidad. Posteriormente se debe identificar los proyectos vitales usando los diagramas de Pareto, y continuar con un diagnóstico de la situación de la problemática midiendo los síntomas por medio de reportes que estén relacionados con el producto y el proceso.
- Mejoramiento de la calidad por parte del trabajador. No se puede culpar al trabajador de todos los errores, ya que estos son inadvertidos y se caracterizan por ser no intencionales, impredecibles e inconscientes. Prácticamente los errores que se cometen son provocados por la falta de atención, pero esto se puede eliminar si se modifican algunas operaciones y se hacen a prueba de “falta de atención”; de no ser esto posible, se debe facilitar la atención del trabajador por medio de rotación de puestos, descansos o círculos de calidad. Los errores técnicos que se presentan son por falta de habilidades del operario y generalmente son repetitivos aunque no sean intencionales. Este tipo de error se puede eliminar por medio de entrenamientos adecuados. Los errores intencionales se generan principalmente a la exigencia, por parte de la administración, de cuotas numéricas, a críticas sobre desperdicios, o a resentimientos del trabajador hacia la compañía. La manera adecuada para que se reduzcan estos casos sería mejorar la comunicación entre la empresa y el trabajador, y motivándolo para que realice su trabajo.
- Relación con proveedores. Para las compras importantes, se debe de tratar de tener proveedores múltiples, y estos deberán aceptar todos los requerimientos del cliente antes de cerrar el contrato de ventas. Para que se logren objetivos comunes, en algunas ocasiones será necesario que los proveedores y clientes trabajen en conjunto. Generalmente el comparador es quien asistirá a sus proveedores para que le entregue

los productos de interés para él. En caso de contar con un sólo proveedor, es importante desarrollar otras compañías para promover la competencia entre ellos. De manera que esto no sea posible, se deberá elaborar el producto internamente o agregar otra operación al inicio de la línea con el fin de compensar la falta de calidad del proveedor. Se recomienda tener un sistema de calidad de proveedores con el fin de seleccionar a los mejores.

- Autocontrol. La administración debe proveer los medios para que el trabajador tenga autocontrol, esto quiere decir, que conozca lo que se supone que debe hacer, conocer estándares y responsabilidades, para que conozca si esta dentro de los estándares, y sea capaz de tomar acciones regulatorias.
- Auditoria de calidad. Las auditorias de calidad son evaluaciones periódicas del nivel de calidad en una organización. Estas son necesaria porque informan sobre la situación de calidad en algunas áreas de la empresa, brindando oportunidades de mejoramiento.
- Relación con el cliente. La calidad afecta los costos y la satisfacción del cliente. La habilidad que debe de tener el vendedor para introducir su producto al mercado debe estar directamente relacionado con las necesidades del usuario. Cuando el cliente adquiere un producto, no sólo se interesa en el artículo en sí, sino que valora el servicio que la compra pueda ofrecerle.
- Establecimiento de las políticas de calidad. Para establecer políticas dentro de la empresa, se debe considerar la posición que se desea tener en el mercado, esto quiere decir, que si se quiere dominar todo, o compartirlos, se debe fijar un periodo de garantía y la aceptación de reclamos por parte de los clientes, con el fin de satisfacer las necesidades de éstos.
- Manual de calidad. Es un documento que contiene las políticas y procedimientos de la empresa que afectan a la calidad de sus productos.
- Entrenamiento. Es importante entrenar y educar a toda la organización en métodos estadísticos y filosóficos de la calidad, como principal y necesario paso hacia una nueva organización con objetivos claros, firmes y precisos en lo que a calidad se refiere.

- Mejoramiento continuo. Este proceso, una vez iniciado, no debe de terminar nunca, ya que siempre es necesario seguir mejorando. De acuerdo con Juran, es necesario seguir los 10 pasos siguientes para el mejoramiento de la calidad.^[18-19]:
 1. Crear conciencia de la necesidad y oportunidad de mejoramiento.
 2. Determinar objetivos de mejoría
 3. Formar un equipo que se organice para alcanzar los objetivos.
 4. Proveer entrenamiento.
 5. Desarrollar proyectos para resolver problemas.
 6. Reportar progresos.
 7. Otorgar reconocimiento.
 8. Publicar resultados.
 9. Mantener los logros.
 10. Continuar con el programa

➤ **Phillip B. Crosby** (1989), desarrolla un plan llamado “cero defectos”, que se basa en 14 puntos, los cuales son recomendables seguir para producir sin defectos^[18-19]:

1. Participación del director general. Se debe convencer al director general de que :
 - Si se hacen productos con calidad no cuestan.
 - Si se produce sin calidad las ventas varían entre el 10 y el 20 %.
 - De acuerdo a este programa, las perdidas pueden reducirse hasta el 3%.
 - El director general es responsable que los productos tengan calidad.
2. Participación en cascada. El director general tiene la obligación de convencer a sus directores de área o subdirectores, para que promuevan un cambio de actitud y poder lograr que participen en la implantación del programa y mejoramiento de la calidad. El equipo encargado de crear mejoramiento en la calidad, son los gerentes.
3. Indicadores de calidad. Se debe definir y utilizar medidas de desempeño de calidad por las diferentes áreas y departamentos.
4. Evaluación del costo de la falta de calidad. Se deben de analizar e incluir los costos de la inspección, re-trabajos, costos por error de surtido y clientes, desperdicios, robos, accidentes, errores de cobranza, papeleo, etc.

5. Participación de todos los niveles. Se debe de efectuar el programa “cero defectos” por medio de cartas, avisos, conferencia, y por cualquier otra forma, para que se logre la concientización de todo el personal.
6. Solución de problemas. Se tratará de resolver aquellos problemas que se encuentren en todas y cada una de las áreas de la empresa. Se deberá crear conciencia a cada individuo de corregir los errores, ya que estos se pueden corregir en el momento que se cometen.
7. Planeación del día “cero defectos”. Se deberá asignar un grupo de tres personas del comité de calidad para que se encargue de organizar el festival del día “cero defectos”.
8. Capacitación de mandos inferiores. se deberá involucrar a supervisores en el programa “cero defectos” y se deberá demandar su colaboración en este día e involucrar al personal a su cargo.
9. Celebración del día “cero defectos”. Se define a este día con el “fin oficial de la mediocridad”. Es el inicio de un esfuerzo permanente que está dirigido a la calidad hasta que se cumpla un nivel equivalente a los demás valores de la compañía.
10. Establecimiento de metas de mejoramiento. El supervisor y la gente que está a su cargo deberán determinar los objetivos concretos del mejoramiento a un plazo no mayor a tres meses.
11. Corrección de causas de error. El equipo encargado de mejoría tendrá la obligación de recibir y atender a corto plazo las fallas que se reporten por el personal. Se buscará así escuchar al trabajador para compartir los logros de calidad.
12. Reconocimiento. Se deberán reconocer los logros e ideas por medio de avisos o publicaciones internas, con el fin de seguir motivando la búsqueda de solucionar los problemas que se presenten.
13. Líderes en calidad. Los líderes de la calidad deberán ser expertos en conocimientos de calidad y estadística. Ellos serán los encargados en buscar la integración y supervisión en el correcto funcionamiento de los equipos de mejora.
14. Empezando de nuevo. Los pasos que se describieron con anterioridad pueden aplicarse en aproximadamente un año. Una vez que se logre cumplir con estos puntos, es necesario empezar otra vez con el paso 1 y se debe repetir todo para reforzar la llegada del día “cero defectos”.

➤ **Kaoru Ishikawa.** (1986) Para Ishikawa, el control de calidad en Japón se caracteriza por la participación desde los altos directivos hasta los empleados de más bajo rango, que por los métodos estadísticos de estudio.

Ishikawa expone que el movimiento de control de calidad en toda la empresa no se dirige sólo a la calidad del producto, sino también a la calidad del servicio después de la venta, la calidad de la administración, de la compañía, del ser humano, etc. Los efectos que se van a lograr se describen a continuación^[18-19]:

1. La calidad del producto se ve mejorada y llega a ser más uniforme; reduciéndose los defectos.
2. Mejora la confiabilidad de los productos.
3. Bajan los costos.
4. Los niveles de producción se incrementan, es posible elaborar programas más racionales.
5. Se reducen los desperdicios y re-procesos.
6. Se establece y mejora la técnica.
7. Se reducen los gastos de inspección y pruebas.
8. Se racionalizan más los contratos entre vendedores y comprador.
9. Crece el mercado para las ventas.
10. Mejora la relación entre los diferentes departamentos.
11. Disminuyen los datos y reportes falsos.
12. Se discute con libertad y democracia.
13. Las juntas se realizan más tranquilamente.
14. Las reparaciones y las instalaciones de equipo y servicios se hacen más racionalmente.
15. Mejorar las relaciones humanas.

➤ **Armand V. Feigenbaum.** (1983), es el creador del concepto de calidad total, este es un sistema efectivo de los esfuerzos de varios grupos en una organización, para la integración del desarrollo, del mantenimiento y de la superación de la calidad con el fin de hacer posibles mercadotecnia, ingeniería, fabricación y servicio, a satisfacción total del consumidor y a nivel más económico. Los 10 pasos de Feigenbaum se describen a continuación:^[18-19]

1. La calidad es un proceso global en la compañía. Se necesita tener disciplina y procesos claros de trabajo, que la gente entienda y con los cuales se identifique.
2. Calidad es lo que el consumidor dice. La calidad no la define el director o los ingenieros, si no el consumidos y si no se considera una estadística más.
3. Calidad y costos son una suma, no una diferencia. Es recomendable buscar poco margen de ganancias, y se debe de caracterizar por disminuir los costos.
4. La calidad requiere compromiso individual y de grupo. Se debe tener una infraestructura clara y que soporte un trabajo bien hecho.
5. Calidad es una forma de administrar. La administración debe de tomar en cuenta a la gente y sus habilidades. Y se debe de estar consciente de que el jefe no sólo es el único que tiene buenas ideas.
6. La calidad y la innovación son mutuamente dependientes. Se recomienda no sólo aplicar la calidad al producto si no desde que comienza el diseño.
7. La calidad es una ética. Se debe de generar motivación para poder tener excelencia y para su reconocimiento adecuado.
8. Calidad requiere mejoramiento continuo. No existe un nivel permanente de calidad, sino se busca llegar a mejora el producto.
9. Calidad es el camino con menor inversión de capital y de mejor costo efectivo para elevar la productividad. Se busca calidad en lugar de cantidad.
10. La calidad requiere de un sistema total relacionado con clientes y proveedores.

2.1.5. Envases farmacéuticos.

Los requisitos que se deben cumplir para envasar fármacos y preparados farmacéuticos se van encontrar en las monografías correspondientes.

El envase primario o inmediato debe estar diseñado de tal forma que el contenido sea extraído apropiadamente según el uso del producto. Debe de proteger el contenido de cualquier pérdida o cambio, y este, no puede causar ninguna interacción física o química que altere la calidad del contenido y sobrepase los límites descritos en la monografía individual del contenido. No debe de ser tóxico y debe proporcionar la información para poder identificar al producto. Los envases primarios van a ser indispensables para la producción de un medicamento y estos deben cumplir para su producción, con las buenas

prácticas de fabricación (BPF). Uno de los requisitos indispensables de los envases primarios es que antes de llenarlo debe estar limpio, y lavalados por procedimientos que aseguren su limpieza, así como la ausencia de materiales extraños.

El revestimiento y el cierre, se han considerado como parte del sistema del envasado. Pero estos, no pueden interactuar física o químicamente con la formulación, ya que no deben de alterar la potencia, la calidad o la pureza del contenido más allá de los límites permisibles.^[20]

El tipo de envase y de cierre puede generar algún efecto adverso sobre la estabilidad de muchos productos farmacéuticos. Hoy en día existe una gran variedad de cierres como vidrio, plástico, goma, etc.; y la posibilidad de interacción entre los componentes de los envases y los ingredientes de la formulación son inmensos. Algunos de los elementos propios del envase están sometidos a cambios físicos y químicos, y estos van a depender del tiempo y la temperatura.

Los sistemas de envasado, según los preparados farmacéuticos que van a contener y las diferentes condiciones que deben establecerse para su conservación, se definen como sistemas herméticos y bien cerrados. Un envase bien cerrado se utiliza para proteger al contenido de sólidos extraños o de alguna pérdida de la potencia del ingrediente activo bajo condiciones comerciales normales. Un envase hermético va a proteger al contenido de la contaminación por materiales extraños y va a evitar pérdidas, fluorescencia, deliquesencia o evaporación, y una vez abierto es capaz de cerrarse herméticamente de nuevo. Cuando se elige el tipo de envasado que va a contener un producto farmacéutico, ya sea un envase bien cerrado o hermético, se deben realizar pruebas de permeabilidad de agua.

Para asegurar una mayor estabilidad, el fabricante debe realizar un estudio donde observe el aspecto del envase, destacando especialmente las paredes internas, la migración de los ingredientes hacia el plástico o en el cierre de plástico, la migración del plastificante o los componentes del cierre de plástico a la fórmula, la posible penetración bidireccional de la

humedad a través de las paredes del envase, la integridad del sello protector y la fuerza de retro-torsión de la tapa.^[2]

Componentes más usados para el envasado farmacéutico son:

➤ **Vidrio:** este tipo de material ha sido el más usado para el envasado de productos farmacéuticos pues asegura un estado inerte, visibilidad, potencia, rigidez, protección contra la humedad, facilidad de nuevo cierre y economía del envasado. Aunque este tiene ciertas desventajas, como el filtrado de álcalis y copos insolubles en la fórmula, pueden ser superadas por la elección de un vidrio apropiado. La composición de las fórmulas del vidrio puede ser variada por las cantidades, los tipos de arena y sílice agregado, y las condiciones de tratamiento por calor que son usadas, pero aun así, se puede seleccionar un tipo de envase para cada formulación.

Se usa agua de alta pureza para atacar a los nuevos envases de vidrio no usados, y una titulación de ácido sulfúrico para determinar la cantidad de álcali liberado. Para la protección de formulaciones fotosensibles se usan envases de vidrio y de plástico, midiendo la luz que es transmitida por un espectrómetro de sensibilidad y precisión apropiadas.^[21-22]

El vidrio está disponible en color cristal, ámbar, azul, verde esmeralda y ciertos verdes que son resistentes a la luz, y color ópalo. Los vidrios de color azul, verdes y cristal que transmiten rayos de luz ultravioleta y violeta, no cumplen con las especificaciones oficiales para los envases que son resistentes a la luz. Para las preparaciones inyectables el vidrio coloreado no se usa, ya que este no proporciona visibilidad para contemplar el cambio de color y material particulado en las fórmulas. Las drogas parentales, que son fotosensibles por lo general se cierran en ampollitas de cristal y son colocadas en cajas. Los frascos de dosis múltiples son almacenados en lugares oscuros. El fabricante de medicamentos debe de incluir suficiente información sobre el tipo de envase en las etiquetas de sus productos, ya que esta debe de servirle al farmacéutico para poder mantener la identidad, la potencia, la calidad y la pureza del fármaco.^[22]

➤ **Plástico:** Hoy en día, este tipo de envase es el más utilizado para el almacenamiento de los productos farmacéuticos. Se usan polietilenos, poliestirenos, cloruro de polivinilo y polipropileno para la preparación de envases de distintas densidades, para ajustarse a las necesidades de formulaciones específicas. Los factores que pueden afectar el uso de envases de plástico para productos farmacéuticos son: composición del plástico, y limpieza, medios de contacto, tintas, adhesivos, absorción, adsorción y permeabilidad de los conservadores. Para prevenir que estos no sean afectados por los diferentes factores mencionados, se realizan pruebas biológicas para poder determinar si un plástico es apropiado para poder envasar los productos farmacéuticos de uso parental y para los polímeros de uso en implante y dispositivos médicos. Se emplean otras pruebas, como la de inyección sistémica, intercutánea e implantación. Otras pruebas fueron ideadas para la determinación de propiedades físicas y químicas de los plásticos y sus extractos, como son las pruebas de residuos no volátiles, residuos en ignición, metales pesados y capacidad buffer.

Los envases de polietileno de alta densidad, que son utilizados para el envasado de capsulas y comprimidos, poseen propiedades térmicas características, un espectro de absorción infrarrojo distinto y una densidad entre 0,941 y 0,965 g/cm³. Este tipo de envase es evaluado para la transmisión de luz, permeabilidad al vapor de agua, las sustancias extraíbles, el residuo no volátil y los metales pesados. Si se ha realizado un estudio de estabilidad para poder establecer la fecha de vencimiento o caducidad de una formulación farmacéutica en un envase aceptable de polietileno de alta densidad, este puede ser sustituido por cualquier envase de polietileno de alta densidad, siempre y cuando cumpla con los estándares de compendio y el programa de estabilidad se amplié para incluir al envase alternativo.

Una de las desventajas de los envases de plástico es la permeabilidad bidimensional de respiración a través de las paredes del envase. Los plásticos presentan vario grados de permeabilidad a aceites volátiles y a gases saborizantes y aromáticos. Se realizó una investigación en la cual se determinó que los componentes de las cremas y emulsiones migran a través de las paredes de algunos plásticos, causando un cambio nocivo en la

fórmula o en el colapso del envase. Con frecuencia se pierde la humedad de alguna formulación. Se ha detectado que los gases como el oxígeno y el dióxido de carbono que están presentes en el aire, migran a través de las paredes del envase, afectando a las formulaciones farmacéuticas.^[22-24]

➤ **Metales:** la industria farmacéutica utilizaba y sigue utilizando el estaño como material para la elaboración de envases farmacéuticos, pero debido a su precio que es muy variable, se ha optado en remplazarlo por aluminio. Ya que tampoco pueden utilizarse el plomo como material para la elaboración de envase, debido a que estos tienden a presentar agujeros puntiformes y es usado muy poco por la industria.

Existen diferentes revestimientos internos y externos para los envases de estaño y aluminio. Los revestimientos que son para los envases de estaño son de cera o vinílico y los que son para envases de aluminio son de resinas epoxi o fenólica, cera, vinilos o una combinación de epoxi o resinas fenólicas con cera. Como el aluminio es resistente a altas temperaturas que son requeridas para curar adecuadamente a las resinas epoxi y fenólicas, son los que tienen mayor gama de posibilidades de revestimiento.

Los cierres pueden ser de resinas vinílicas no modificadas o celulosa plastificada y resina, con color agregado o sin él.

Existen diferentes tipos de envases colapsados en muchas combinaciones de diámetro, longitud, aberturas y tapas. También existen una variedad de puntas que están hechas a la medida para aplicadores oftálmicos, nasales, mastitis y rectales, para las cuales sólo hay un número limitado de revestimientos internos y cierres.^[23-25]

➤ **Cierres de envases farmacéuticos:** los cierres para envases farmacéuticos, deben de seguir el mismo proceso de estabilidad que se hace para los envases, aunque este debe de formar un sello eficaz para el envase, no debe de reaccionar químicamente o físicamente con el producto farmacéutico, ni absorber materiales de la formulación o filtrar los ingredientes del contenido.

La integridad del sello entre el cierre y el envase depende de la geometría de ambos, de los materiales que son usados para su construcción, de la composición del revestimiento de la tapa y del hermetismo con que esta se aplicó. El torque o torsión que es una medida de fuerza circular, que se aplica para abrir o cerrar un envase, medida en lb/in. Comúnmente se usa la goma para los tapones de envases farmacéuticos, pero debido a que esta absorbe los ingredientes o componentes activos de las formulaciones, se usan revestimientos epoxi, pero estos no evitan la absorción de los principios activo, por lo que se usa un revestimiento de teflón, ya que este puede prevenir totalmente la absorción y la filtración de los principios activos. [2, 24]

2.1.6. Introducción a la estabilidad.

La estabilidad de un producto farmacéutico se define como la capacidad que tiene un medicamento o fármaco para conservar sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas y bio-farmacéuticas, dentro de límites que están especificados, a lo largo de su tiempo de conservación. Por lo general, se establece que el 90% de la potencia rotulada es el nivel de potencia mínima establecida.[26]

Otro parámetro importante en el estudio de estabilidad, es la fecha de caducidad o vencimiento, la cual se define como el tiempo que tarda el preparado farmacéutico en mantener su estabilidad cuando este es almacenado bajo condiciones establecidas. La fecha de caducidad debe aparecer en el envase que contiene el producto farmacéutico y en la cubierta exterior de protección. Cuando se envasan recipientes de dosis única en cajas individuales de cartón, la fecha de caducidad puede estar colocada en esta y no en el envase del producto. Las mezclas secas como producto de reconstitución, deben de tener la fecha de caducidad en cada uno de sus envases. Uno de los objetivos para el aseguramiento de la calidad es la inocuidad clínica de la droga, que está relacionada estrechamente con la estabilidad farmacéutica. Sin embargo, la seguridad del farmacéutico o seguridad de la clínica no puede estudiarse por sí sola, ya que en teoría no puede probarse y debe expresarse sólo en términos de no ocurrencia de algún hecho nocivo.

Un tipo de hecho nocivo relacionado con el tiempo es una disminución en la actividad terapéutica de la formulación por debajo de algún límite especificado arbitrariamente. Un segundo tipo de evento nocivo es la aparición de una sustancia tóxica, formada como producto de degradación durante el almacenamiento de la formulación. El número de casos publicados que reflejan este segundo tipo es bajo. Sin embargo, es posible, que ambos tipos de hechos nocivos se produzcan en forma simultánea en el mismo producto farmacéutico. Así el uso de estudios de estabilidad con la aplicación resultante de la fecha de caducidad a los productos farmacéuticos es un intento para predecir el tiempo aproximado en el cual la probabilidad de aparición de un hecho nocivo puede alcanzar un nivel intolerable. Esta estimación está sometida al error de tipo 1 o alfa, el cual predice la fecha de caducidad antes de que el fármaco o medicamento se caduque, de modo que el producto sea destruido o retirado del mercado en un momento apreciablemente anterior a lo realmente necesario y el error tipo 2 o beta, establece la fecha de caducidad demasiado tarde, de modo que el hecho nocivo ocurra en una proporción inaceptable grande de casos. Por lo tanto, es obligatorio que el fabricante escriba en forma clara y precisa el método para determinar el grado de modificación en una fórmula y el enfoque estadístico a utilizar para hacer la predicción de vida útil de la estabilidad natural del medicamento en condiciones de almacenamiento usual. Para la seguridad del paciente puede aceptarse un error de tipo 1, pero no uno de tipo 2.^[2]

2.1.6.1. Estabilidad de productos:

La estabilidad de un producto farmacéutico puede ser afectada por factores como: la estabilidad de los principios activos, la interacción potencial entre principios activos y excipientes, el proceso de fabricación, la forma farmacéutica, el sistema de envase-revestimiento-cierre y las condiciones ambientales que se generen durante el transporte, almacenamiento, manipulación y el tiempo que transcurre entre la fabricación y el uso.

Las evaluaciones de estabilidad de productos farmacéuticos han sido clasificadas en estudios de estabilidad química, donde se incluye la estabilidad bioquímica y la estabilidad física de las formulaciones. Los factores físicos, como calor, luz y humedad, pueden iniciar

o acelerar las reacciones. El conocimiento de la estabilidad física de una formulación es muy importante por tres razones principales. Primero, un producto farmacéutico puede presentarse físicamente sin ninguna alteración a simple vista mientras se mantenga en el estante. Cualquier cambio en el aspecto físico, como desaparición del color o turbidez, puede hacer que el paciente o el consumidor pierdan confiabilidad en el producto. Segundo, como algunos productos se venden en envases de dosis múltiples, debe asegurarse la uniformidad del contenido de dosis del ingrediente activo con el tiempo. Una solución turbia o una emulsión rota pueden conducir a un patrón no uniforme de dosificación. Tercero, el principio activo (PA) debe estar disponible para el paciente durante toda la vida de anaquel o almacenamiento esperada de la preparación. Una ruptura en el sistema físico puede llevar a la no disponibilidad del medicamento para el paciente. En el caso de los aerosoles pulmonares con inhalador de dosis medidas, la agregación de partículas puede producir un depósito pulmonar insuficiente de la medicación.^[27-28]

2.1.7. Tabletas o comprimidos:

Son formas farmacéuticas sólidas que contienen drogas y aditivos, obtenida por compresión o moldeado, de forma y de tamaño variable, y están destinados para la administración por vía oral. Las partículas de los comprimidos, están constituidas por uno o más PA, a los que se le ha añadido o no excipientes como los diluyentes, aglutinantes, disgregantes, deslizantes, lubricantes, sustancias que son capaces de modificar el comportamiento del preparado en el tracto digestivo, colorantes que son autorizados por las autoridades sanitarias de cada país y aromatizantes. Por lo general los comprimidos son cilindros compactos cuyos extremos son planos o convexos y sus bordes pueden ser biselados. Estas pueden llevar hendiduras para su división, algún símbolo o alguna otra marca, y pueden estar recubiertas.^[29-31]

2.1.7.1. Clasificación de comprimidos para uso oral:

Los comprimidos se clasifican de la siguiente manera:^[30]

- Comprimidos no recubiertos: se incluyen los comprimidos de una sola capa, que resultan de una compresión única de partículas, y comprimidos de varias capas, que se obtienen por compresiones sucesivas que son ejercidas por diferentes conjuntos de

partículas. Los excipientes que son utilizados no son específicos para modificar la liberación del PA en los fluidos digestivos.

- Comprimidos recubiertos: este tipo de comprimidos tiene su superficie recubierta con una o varias capas de mezclas de varias sustancias, de resinas naturales o sintéticas, de gomas, gelatina, sustancia de cargas inactivas e insolubles, de azúcares, plastificantes, polioles, ceras, etc. Las sustancias que se emplean para el recubrimiento son aplicadas generalmente en forma de disoluciones o suspensiones, de forma que favorezcan la evaporación del vehículo. Cuando son recubiertos por una capa polimérica que es muy fina, se les nombra comprimidos con cubierta pelicular. Los comprimidos que son recubiertos van a presentar superficies lisas, y a menudo van a ser de colores.
- Comprimidos efervescentes: son comprimidos no recubiertos, que generalmente se componen de sustancias que son de carácter ácido y carbonatos o hidrógeno-carbonatos que son capaces de reaccionar rápidamente en presencia de agua desprendiendo dióxido de carbono. Este tipo de comprimidos se disuelve en agua antes de su administración.
- Comprimidos solubles: son comprimidos no recubiertos o con cubierta pelicular, que son destinados para disolverse en agua antes de que se administren. La disolución que se obtiene puede ser ligeramente opalescente, debido a que los excipientes que son añadidos durante su fabricación.
- Comprimidos dispersables: este tipo de comprimido es no recubierto o con cubierta pelicular que están destinados para la dispersión en agua antes de que sean administrados, originando una dispersión homogénea.
- Comprimidos gastrorresistentes: son comprimidos de liberación retardada que son destinados para resistir la acción del jugo gástrico y liberar su PA en el fluido intestinal. Son preparados generalmente a partir de gránulos o partículas ya recubiertas con un recubrimiento gastrorresistente.
- Comprimidos de liberación modificada: son aquellos comprimidos que son recubiertos o no recubiertos, que son preparados con excipientes especiales o por procedimientos particulares, o por ambos medios en conjunto, con el fin de modificar la velocidad, lugar o momento de liberación del PA. Se incluye en esta clasificación los comprimidos de liberación retardada, comprimidos de liberación pulsátil y los de liberación acelerada.

- Comprimidos para utilizar en la cavidad bucal: por lo general, son comprimidos no recubiertos. Su fórmula es establecida con el fin de permitir una liberación lenta y de acción local del PA, o de liberación y absorción del PA en alguna zona determinada de la boca. Algunos comprimidos de este tipo son utilizados en la cavidad bucal y son formulados en forma de: comprimidos sublinguales, para chupar, moco-adhesivos y masticables.

2.1.7.2. Pruebas de calidad y determinación de estabilidad de comprimidos:

Las pruebas que se describen a continuación son las que se realizan en el laboratorio de control de calidad durante la manufactura y luego de haber terminado el producto, para la aprobación de lotes en la industria farmacéutica.^[32-33]

➤Características organolépticas:

- **Apariencia visual (libre de partículas extrañas, grietas, moteadas estrías, etc.)**
- **Olor**
- **Textura**
- **Sabor**
- **Humedad**

➤**Tamaño (diámetro y altura) y forma:** Se mide con un vernier o un pie de rey que da lecturas en décimas de milímetro. Las medidas deben variar un 5% del valor estandarizado. Las variaciones pequeñas de la altura o del diámetro no deben notarse a simple vista. Las variaciones que son altas pueden ocasionar dificultad para empacar las unidades, tanto en el blisteado como en el llenado de recipientes de dosis múltiples.

➤**Friabilidad (tensión dinámica):** esta prueba se basa en la capacidad que tienen las tabletas para resistir los golpes y abrasión sin que se desmoronen durante el proceso de manufactura, empaque, transporte y uso por parte del paciente. Para medir la fragilidad de las tabletas se utilizan dos equipos, el Erweka TAP y el fragilizador Roche. El primero está constituido de un disco con una serie de obstáculos en su borde interno en los cuales son

colocadas las tabletas haciéndolos chocar y fraccionar simultáneamente. Este equipo se utiliza ya muy poco en la actualidad.

Existen dos tipo de quipo de la marca Roche, uno con doble compartimento para correr dos muestras simultaneas. La USP estipula que para este tipo de prueba se deben tomar 10 tabletas si su peso es superior a 650 mg, estas se van a limpiar y pesar, posteriormente se van a someter a los efectos de abrasión y golpes utilizando una cámara plástica de 6 pulgadas de radio que van a girar a 25 rpm. Si al final de la prueba alguna tableta se rompe a la mitad o queda resquebrajada la prueba no se cumple. Si inicialmente se obtiene una friabilidad mayor al 1%, se debe repetir la prueba dos veces más y el promedio de las tres pruebas no debe exceder el 1.0. En general si las tabletas pierden entre 0.0 a 1.0 % del peso se considera aceptable la prueba de fiabilidad. Algunas tabletas que son masticables y efervescentes pueden tener mayor friabilidad.

➤**Estabilidad de comprimidos:** Los comprimidos que son estables mantienen su tamaño, forma, peso y color original en condiciones normales de manipulación y almacenamiento durante toda su vida. Además, la disponibilidad in vitro de los principios activos no debe cambiar apreciablemente con el tiempo.

El exceso de polvo o de partículas solidas en el fondo del envase, las grietas, o las descamaciones en las partes anteriores de un comprimido o la aparición de cristales sobre su superficie o en las paredes de un envase son indicadores de inestabilidad física de los comprimidos no recubiertos. Después de la inspección visual de los comprimidos, para detectar descamaciones, grietas y fracturas se seleccionan y se pesan los comprimidos intactos, para determinar la cantidad de material perdida por abrasión. Los resultados de estas pruebas son comparativos y no absolutos, y deben correlacionarse con la experiencia de la presión real. Los comprimidos envasados también deben de someterse a pruebas de transporte a través del país y a distintas pruebas de estibaje.

La dureza (resistencia al aplastamiento o a la fractura) de los comprimidos puede seguir con los probadores de dureza disponibles en el comercio. Como los resultados varían con la conformación específica del aparato de prueba usado, no puede hacerse una comparación

directa entre los resultados obtenidos con diferentes instrumentos; por lo tanto, debe usarse el mismo instrumento constantemente durante todo un estudio en particular.

La estabilidad del color de los comprimidos puede ser evaluada, por un colorímetro o refractómetro apropiado que emplee el calor, la luz solar y la luz artificial intensa para acelerar el deterioro del color. Deben tomarse precauciones al interpretar los datos de temperatura elevada, ya que el sistema a esa temperatura puede ser diferente del de una temperatura inferior. No siempre es correcto aceptar que ocurren los mismos cambios a temperaturas elevadas que se observan más adelante a temperatura ambiente. La evidencia de inestabilidad de los comprimidos recubiertos también está indicada por las grietas, el moteado o la adhesividad del revestimiento.

Con los principios activos más insolubles de los comprimidos, los resultados de las pruebas de disolución son más significativos que los de la desintegración para predecir la biodisponibilidad. Las pruebas de velocidad de disolución deben efectuarse en un medio apropiado, como jugo gástrico o intestinal a 37 °C. Cuando no se ha producido ningún cambio importante (como un cambio en la forma polimórfica del cristal), un perfil no alterado de la velocidad de disolución de la fórmula de un comprimido suele indicar disponibilidad in vivo constante.

Pueden hacerse pruebas de desintegración para detectar cambios macroscópicos periódicos en las características físicas de un comprimido, pero deben correlacionarse con el estudio de la velocidad de disolución de un producto en particular. Cuando no existe esta corriente, hay que hacer pruebas in vivo. Debe determinarse en forma periódica el patrón de liberación de las fórmulas de liberación sostenida durante el periodo de prueba de la estabilidad. Se estudian también la uniformidad de peso, olor, textura, contenido de droga y humedad, y el efecto de la humedad durante la prueba de estabilidad de los comprimidos.

2.1.8. Ácido ascórbico o Vitamina C: Es una vitamina hidrosoluble que se encuentra en verduras y vegetales, como cítricos y verduras frescas. El ácido ascórbico es un antioxidante y captador de radicales libres, se considera más eficaz que la vitamina E o el

beta-caroteno. El ácido ascórbico es esencial para mantener la integridad del organismo, es indispensable para mantener la reparación de los tejidos y la formación de colágeno. Como el hombre no puede sintetizar el ácido ascórbico, la carencia de este puede provocar escorbuto.^[34]

El ácido ascórbico, tiene los siguientes nombres: ácido cevitámico, vitamina antiescorbútica, ácido hexurónico, escorbutamina y redoxón, este ultimo nombre por su relación estructural con la reductona, el enol del hidroximetilglxal (CHOH: COH.CHO). El ácido ascórbico se encuentra en diversas formas farmacéuticas y con diversos nombres comerciales, como Cebión, Cevalin, Cantaxin, Concemin, Cevimin, Scorbu-C y Vitacee.^[35]

2.1.8.1. Propiedades físicas y químicas del ácido ascórbico:

Tabla No.2.1.8.1.Propiedades físicas y químicas del ácido ascórbico

Nombre usual:	Ácido L(+) ascórbico ^[36]
Nomenclatura IUPAC:	2,5-dihidro-3,4-dihidroxi-5-[1,2-dihidroxietil]-2-oxo-furano ^[37]
Estado físico:	cristales o polvo ^[35, 38]
Color:	Blanco o ligeramente amarillo ^[3, 38]
Olor:	Inodoro
Peso molecular:	176,12 ^[39]
Punto de fusión:	190-192 °C ^[39]
Solubilidad:	Un gramo en alrededor de 3 mL de agua o 40 mL de alcohol; insoluble en cloroformo, éter o benceno. ^[2]
Exposición a la luz:	Oscurecimiento de manera gradual ^[2]
Estado seco:	Estables al aire
Estructura:	Lactona ^[40]
Configuración:	Enodiol ^[40]
Acidez:	Derivable del carácter enólico de los grupos hidroxilos en C ₂ y C ₃ . ^[35]
Constantes de disolución:	pK ₁ = 4.21 y pK ₂ =11.57
Máximo de absorción UV:	Solución ácida máximo de: 245 mμ (ε 11 000) y solución neutra: 265 mμ (ε 17 000). ^[35]

El ácido ascórbico es una cetolactona de seis carbonos, que tiene relación estructural con la glucosa y otras hexosas. Se oxida reversiblemente en el organismo hacia ácido deshidroascórbico, este compuesto posee actividad completa de vitamina C.^[38]

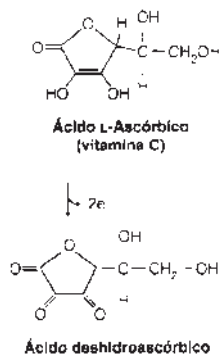


Figura No.2.1.8.1. Estructuras del ácido ascórbico y deshidroascórbico.^[1]

El ácido ascórbico tiene un átomo con actividad óptica, y la acción contra el escorbuto reside casi por completo en su isómero L. Otros isómeros, el ácido eritórbico (ácido D-isoascórbico, ácido D-araboascórbico), este tiene actividad débil en el escorbuto, pero muestra un potencial de óxido-reducción similar. La falta de acción del ácido eritórbico contra el escorbuto, tal vez es por la falta de captación de los tejidos para retenerlo en las cantidades que se almacena el ácido ascórbico. Una consecuencia de la oxidación fácil del ácido ascórbico, es cuando se expone al aire y se destruye muy fácilmente, especialmente cuando se encuentra en medio alcalino y si hay cobre como agente catalítico.^[35]

2.1.8.2. Características fisiológicas:

El ácido ascórbico actúa como un cofactor en diversas reacciones de hidrolización y amidación al transferir electrones a enzimas que proporcionan equivalentes reductores. De este modo, facilita la conversión de algunos residuos de prolina y lisina que se encuentran en el pro-colágeno, en hidroxiprolina e hidroxilisina en un transcurso de la síntesis de colágeno, la oxidación de cadenas laterales de lisina en proteínas, para proporcionar hidroxitrimetil-lisina para la síntesis de carnitina, la conversión de ácido fólico en ácido folínico, el metabolismo microsómico de fármacos, y la hidroxilación de dopamina para formar noradrenalina.

El ácido ascórbico favorece la actividad de una enzima amidante que se cree que participa en el procesamiento de algunas hormonas peptídicas, como oxitocina, hormona antidiurética y colecistocinina. Al reducir el hierro no heme al estado ferroso en el estómago, el ácido ascórbico también va a favorecer la absorción intestinal de hierro.

Además, dicho ácido participa, aunque de una manera poco definida, en la esteroidogénesis suprarrenal.

A nivel tisular, una función importante del ácido ascórbico se relaciona con la síntesis de colágeno, proteoglicanos y otros constitutivos orgánicos de la matriz intercelular en tejidos tan diversos como dientes, huesos y endotelio capilar. Aun cuando el efecto del ácido ascórbico sobre la síntesis de colágeno se ha atribuido a su participación en la hidroxilación de prolina, las pruebas también sugieren que hay estimulación directa de la síntesis de péptidos de colágeno.

El escorbuto se relaciona con un defecto de la síntesis de colágeno, que queda de manifiesto por la falta de cicatrización de heridas, defectos de la formación de dientes, y ruptura de capilares que conducen a la aparición de abundantes petequias y su coalescencia para formar equimosis. En tanto esto último se ha atribuido al escape desde los capilares debido a la adherencia inadecuada de las células endoteliales, también se cree que en escorbuto hay defecto del tejido fibroso pericapilar, lo cual produce apoyo inadecuado de los capilares, y su ruptura bajo presión.^[40]

2.1.8.3. Acciones farmacológicas: la vitamina C posee las siguientes acciones farmacológicas:^[36, 41]

- La vitamina C es esencial para el buen funcionamiento del sistema inmunológico, por su participación en la actividad de los linfocitos, neutrófilos, fagocitos, anticuerpos y en la producción de interferón.
- Actúa en las reacciones inflamatorias, ayudando a sintetizar inmunoglobulina para controlarlas. Una de las mayores controversias con respecto a la vitamina C, en décadas pasadas, era si realmente prevenía los cuadros catarrales. Hoy en día se sabe que, además de ser esencial para el sistema inmunológico, disminuye la formación de histamina, reduciendo así la severidad y duración de los síntomas alérgicos.
- Favorece la absorción intestinal de hierro no hémico presente en los alimentos e inhibe la formación de nitrosaminas.
- Como antioxidante la vitamina C trabaja conjuntamente con la vitamina E, coenzima Q y el beta-caroteno (pro-vitamina A) protegiendo al organismo de los radicales libres. Mientras que las últimas vitaminas actúan principalmente en las membranas celulares,

la primera lo hace mayormente en los fluidos corporales. Cuando las tres están presentes, su actividad antioxidante se complementa y es mayor que cuando lo hacen por separado. Al neutralizar los radicales libres se cree que contribuyen en disminuir el proceso de envejecimiento y degeneración de células. La forma oxidada, ácido dehidroascórbico, carece de poder antioxidante pero mantiene su propiedad antiescorbútica.

- Participa en la metabolización de las grasas, por lo que se le considera un factor importante para mantener los niveles adecuados de “lipoproteínas de baja densidad” (LDL) y de “lipoproteínas de alta densidad” (HDL) conocidos vulgarmente como “colesterol malo” y “colesterol bueno”.
- Juega un papel fundamental actuando como coenzima en la síntesis del colágeno, una proteína que es el principal constituyente de los tendones y que también se encuentra presente en la piel, huesos, dientes, ligamentos, cartílagos y vasos sanguíneos. Por esta razón se considera que es importante en la prevención de la artritis y artrosis. Lo más probable es que el grueso de las manifestaciones clínicas y anatomopatológicas del escorbuto se basen en el papel de la vitamina C en la síntesis del colágeno. En carencia de vitamina C el colágeno sintetizado es defectuoso y de mala calidad, por lo tanto todos los sistemas del organismo están comprometidos.
- Los vasos sanguíneos se inflaman, se tornan excesivamente permeables y se rompen fácilmente, esto puede contribuir a que se formen depósitos de colesterol en sus paredes. Asimismo queda comprometida la formación de hueso normal y el hueso que se forma carece de resistencia tensional y es defectuoso en su ordenación estructural.
- Los niños con escorbuto presentan desnutrición, apatía, irritabilidad, debilidad generalizada, mala cicatrización de heridas, petequias, equimosis y dolor óseo que a menudo determina unaseudoparálisis.
- Si bien, los signos radiográficos esqueléticos del paciente con escorbuto (densidades óseas disminuidas y corticales muy delgadas) pueden observarse en cualquiera de los huesos largos, son más destacados en las rodillas.
- Es indispensable para el buen funcionamiento de las hormonas producidas por las glándulas suprarrenales.

- Participa en la hemostasia (mecanismo de coagulación) y en consecuencia en la cicatrización de heridas.
- Es esencial en la biosíntesis de neurotransmisores en el sistema nervioso y de carnitina en los músculos.
- A pesar de los numerosos trabajos en el tema aún no se sabe con certeza si el consumo suplementario puede ayudar a aumentar estas acciones o alguna de ellas, pero sí que su falta las perjudica.
- Por último cabe señalar que las investigaciones realizadas por Linus Carl Puling conjuntamente con Cameron, y por otros investigadores parecen indicar que una alimentación rica en esta vitamina ofrece una protección suplementaria contra varios tipos de cáncer, particularmente en cáncer de páncreas, estómago, pulmones, senos, boca, esófago y vejiga. Aunque una evidencia contundente sigue siendo aún hoy muy discutida, queda abierta esta posibilidad y al menos se recomienda mantener un consumo adecuado. Se sabe además que los tumores cerebrales en los niños recién nacidos y hasta los 6 años tienen relación con deficiencias de vitamina C en la madre durante su gestación y lactancia. Se supone que una concentración alta de nitrosaminas y sus precursores, nitritos y nitratos, es un factor de riesgo para los tumores del cerebro.
- Las vitaminas C y E inhiben la formación de nitrosaminas y así evitan la formación de éstos tumores, particularmente en la temprana edad.

2.1.8.4. Absorción, distribución y eliminación en el cuerpo:

El ácido ascórbico se absorbe con facilidad desde el intestino delgado por medio de un proceso dependiente de energía, que es saturable y dependiente de la dosis. La absorción de ácido ascórbico en la dieta es casi completa. Cuando se administra vitamina C en una dosis única por vía oral, la absorción disminuye desde 75% a 1 g, hasta 20% a 5 g. El ácido ascórbico se encuentra en el plasma y está distribuido en las células del organismo.

Las concentraciones de la vitamina C que hay en los leucocitos se utiliza para representar a la que hay en los tejidos, y son menos sensibles a agotamiento que el plasma. Los leucocitos en adultos saludables tienen concentraciones de aproximadamente 27 μg de ácido ascórbico por 10^8 células. Cabe hacer notar que la cantidad de este ácido en los leucocitos puede mostrar relación inversa con su número, y es posible que los estimados del

estado, resulten falsamente bajos en pacientes con leucocitos. Las concentraciones plasmáticas también varían con el consumo. La ingestión adecuada se relaciona con cifras de más de 0.5 mg/dl (28 μ M), en tanto en individuos con escorbuto manifiesto se observan cifras de 0.15 mg/dl (8.5 μ M).^[40]

2.1.8.5 Biosíntesis del ácido ascórbico:

Los seres humanos y primates, así como los cobayos y algunos murciélagos, son los únicos mamíferos que se sabe son incapaces de sintetizar ácido ascórbico; en consecuencia, requieren vitamina C en la dieta para la prevención de escorbuto. Como es característica en animales que no requieren vitamina C en la dieta, la rata sintetiza ácido ascórbico a partir de glucosa por medio de la formación intermediaria de ácido D-glucurónico, ácido L-gulónico, y L-gulonolactona. Los seres humanos, monos y cobayos carecen de la enzima hepática necesaria para llevar a cabo esta última reacción, es decir, la conversión de L-gulonolactona en ácido L-ascórbico.^[38]

2.1.8.6. Indicaciones terapéuticas:

El ácido ascórbico se recomienda para el tratamiento y la prevención del escorbuto en niños y adultos. Los síntomas de la deficiencia leve pueden incluir desarrollo anormal de huesos y dientes, gingivitis, sangrado de las encías y dientes flojos. Los estados febriles, las enfermedades crónicas y las infecciones (neumonía, tos ferina, tuberculosis, difteria, sinusitis, fiebre reumática, etc.) aumentan los requerimientos de ácido ascórbico. En los niños prematuros o inmaduros se necesitan cantidades relativamente grandes de esta vitamina. En el caso de trastornos en la curación de heridas y fracturas, está indicado aumentar la ingesta diaria.

2.2. Marco Jurídico

En el marco jurídico, se establecerán algunos artículos que se encuentran en la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, y los cuales deben cumplir las industrias farmacéuticas para la producción y comercialización de medicamentos en territorio Mexicano.

Posteriormente se revisaran las siguientes normas: NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos, que nos ayudará para determinar el tipo de estudio de estabilidad que se puede realizar con los medicamentos o fármacos nuevos o conocidos. La NOM-059-SSA1-1993- Buenas prácticas de manufactura en la industria farmacéutica. La NOM-164-SSA1-1998- Buenas prácticas de fabricación para fármacos, donde se establece como participan los departamentos de calidad y de producción para la selección de las materias primas, envases y todos los procesos de producción de medicamentos y fármacos.

2.2.1. Ley General de Salud

En México los medicamentos se clasifican de acuerdo a la Ley General de Salud por su:

A. Forma de preparación en:

- I. Magistrales: Cuando sean preparados conforme a la fórmula prescrita por un médico,
- II. Oficinales: Cuando la preparación se realice de acuerdo a las reglas de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, y
- III. Especialidades farmacéuticas: Cuando sean preparados con fórmulas autorizadas por la Secretaría de Salud, en establecimientos de la industria químico farmacéutica.

B. Naturaleza:

- I. Alopáticos: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica 'y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas, y se encuentre registrado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos para medicamentos alopáticos,
- II. Homeopáticos: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio y que sea elaborado de acuerdo con los procedimientos de fabricación descritos en la Farmacopea Homeopática de los Estados

Unidos Mexicanos, en las de otros países u otras fuentes de información científica nacional e internacional, y

III. Herbolarios: Los productos elaborados con material vegetal o algún derivado de éste, cuyo ingrediente principal es la parte aérea o subterránea de una planta o extractos y tinturas, así como jugos, resinas, aceites grasos y esenciales, presentados en forma farmacéutica, cuya eficacia terapéutica y seguridad ha sido confirmada científicamente en la literatura nacional o internacional.^[42]

2.2.1.1 Artículo 222 de la Ley General de Salud, sólo considera la autorización correspondiente a los medicamentos, cuando se demuestre que éstos, sus procesos de producción y las sustancias que contengan reúnan las características de seguridad, eficacia y calidad exigidas, que cumple con lo establecido en esta Ley y demás disposiciones generales, y tomará en cuenta, en su caso, lo dispuesto por el artículo 428 de esta Ley.

Para el otorgamiento de registro sanitario a cualquier medicamento, se verificará previamente el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación y del proceso de producción del medicamento así como la certificación de sus principios activos. Las verificaciones se llevarán a cabo por la Secretaría o sus terceros autorizados o, de ser el caso, se dará reconocimiento al certificado respectivo expedido por la autoridad competente del país de origen, siempre y cuando existan acuerdos de reconocimiento en esta materia entre las autoridades competentes de ambos países.

2.2.1.2. Artículo 225 de la Ley General de Salud, promulga que los medicamentos, para su uso y comercialización, serán identificados por sus denominaciones genérica y distintiva. La identificación genérica será obligatoria.

En la denominación distintiva no podrá incluirse clara o veladamente la composición del medicamento o su acción terapéutica. Tampoco indicaciones en relación con enfermedades, síndromes, síntomas, ni aquéllas que recuerden datos anatómicos o fenómenos fisiológicos, excepto en vacunas y productos biológicos.

Las disposiciones reglamentarias determinarán la forma en la que las denominaciones señaladas deberán usarse en la prescripción, publicidad, etiquetado y en cualquier otra referencia.

2.2.1.3. Artículo 231 de la Ley General de Salud, que la calidad de las materias primas utilizadas en el proceso de medicamentos y productos biológicos, estará sujeta a la verificación de su identidad, pureza, esterilidad, cuando proceda, inocuidad, potencia, seguridad, estabilidad y cualquier otra prueba que señalen las disposiciones reglamentarias aplicables.

2.2.1.4. Artículo 233 de la Ley General de Salud, establece que queda prohibida la venta y suministro de medicamentos con fecha de caducidad vencida.

2.2.2. NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos.

Esta norma establece los parámetros que deben considerarse para realizar estudios de estabilidad de fármacos o medicamentos nuevos o conocidos, bajo condiciones ambientales como luz, temperatura o humedad. Especificando las condiciones de almacenamiento, el periodo mínimo y la frecuencia de análisis. Ya sea para establecer la estabilidad acelerada, en condiciones intermedias o a largo plazo. Y considerando algunas pruebas de calidad para comprobar las características de cada una de las formas farmacéuticas.^[43]

2.2.3. NOM-059-SSA1-1993, que tiene como título Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos y NOM-164-SSA1-1998, que tiene como título Buenas prácticas de fabricación para fármacos. Ambas establecen especificaciones y funciones que se deben cumplir para la elaboración correcta de medicamentos.

La unidad de calidad debe realizar algunas de las siguientes actividades:

- Aprobar o rechazar, en su caso, materia prima, producto intermedio, terminado y material de envase y empaque de acuerdo al cumplimiento de las especificaciones de calidad.
- Autorizar las actividades de reproceso, retrabajo, recuperación de materia prima, producto intermedio y terminado.
- Verificar el cumplimiento de los PNO's en las actividades que se llevan a cabo en los procesos y áreas de producción.

- Establecer y controlar programas, para demostrar la estabilidad de los fármacos.
- Mantener un museo de las muestras de retención de producto terminado, el cual debe mantenerse cuando menos un año después de la fecha de caducidad del mismo.
- Revisar y aprobar la documentación generada por cada lote fabricado, desviaciones a los procesos, quejas de los clientes, control de productos rechazados, programa de certificación o aprobación de proveedores.
- Emitir los certificados analíticos.
- Revisar y aprobar los protocolos de validación.
- Controlar y aprobar los envases, así como la emisión y el manejo de las etiquetas del medicamento.
- **Envasado y etiquetado de medicamentos, las normas establecen que:**
- Los recipientes, tapas y otras partes del envase primario que entren en contacto con el medicamento no deben ser reactivos, aditivos, absorbentes o adsorbentes o que alteren de alguna manera la calidad del producto; asimismo, deben proveer protección para evitar su deterioro y contaminación.
- Deben existir PNO's para:
 - Definir la manera cómo deben ser inspeccionados los envases.
 - El control de las operaciones de envasado y etiquetado.
 - Determinar las acciones a seguir para evitar confusiones.
 - Identificar los pasos a seguir para asegurar que sólo pueden ser distribuidos aquellos productos que cumplan con las especificaciones establecidas.
 - Debe existir evidencia documentada de las operaciones de envasado y etiquetado.
 - No deben envasarse y/o etiquetarse simultáneamente dos o más productos diferentes en una misma área.
 - Las etiquetas excedentes, obsoletas o defectuosas deben ser destruidas, lo cual debe ser documentado.
 - La etiqueta de identificación para venta debe contener, además de lo que establece el Reglamento, la siguiente información:
 - El nombre del producto.
 - La identificación y domicilio del fabricante y, en su caso, del distribuidor.

- Las instrucciones para su conservación (condiciones de almacenamiento).
- La fecha de caducidad o reevaluación.
- El número de lote.
- Las leyendas precautorias o precauciones de manejo, de acuerdo a las características del producto.
- Contenido o peso neto.
- Número de envase.^[44-45]

2.3. Marco Histórico

A continuación se describirá la historia del escorbuto y el descubrimiento de la vitamina C.

2.3.1. Historia del escorbuto y el descubrimiento de la vitamina C:

Desde la época de Hipócrates y Plinio se descubrió el escorbuto. En el “Nuevo Mundo” 1492-1498 durante la epidemia de escorbuto maligno, Cartier describió los síntomas que presentaban sus hombres. Durante 1498, el capitán Lancaster, descubrió que si su tripulación consumía dos vasos diarios de jugo de limón se podía prevenir el escorbuto.

El cirujano escocés, James Lind realizó un ensayo clínico sobre el escorbuto en marinos británicos, donde observó que las dietas de verduras a las que estaban sometidos, era lo que provocaba el escorbuto. Se comprobó este ensayo cuando el capitán James Cook, mantuvo a su tripulación durante tres años con una dieta de verdura y jugo de limón (1769-1771). En 1804 la Marina Inglesa, hizo obligatorio que se les diera jugo de limón a todos los marinos de los buques.

Se han detectado varios casos de escorbuto a lo largo de la historia. Durante la guerra civil de los Estados Unidos y la primera guerra mundial, de los cuales se documentaron varios casos, donde varias personas fallecieron por causa de esta enfermedad.

Se ha comprobado que una deficiencia de vitamina C puede ser causa de una notable disminución contra la resistencia de algunas infecciones determinadas y retraso en la cicatrización de heridas. En 1944, se realizó un estudio a mujeres universitarias de primer año, y se demostró que el 25% de estas tenían niveles bajos de vitamina C en el plasma sanguíneo. En 1943, Dennis demostró que niveles bajos de ácido ascórbico producen enfermedades de la piel.^[35]

En 1907, Holst y Fröhslich observaron que si se mantenían alimentados a los cobayos con salvado y avena, sin proporcionarles vegetales presentaban escorbuto. Después se demostró que la mayoría de los mamíferos sintetiza ácido ascórbico; los seres humanos, los primates no humanos, el cobayo y los murciélagos de frutas de India son excepciones. El ensayo con cobayos, permitió observar cuales frutos cítricos son más efectivos contra el escorbuto. Szent-Györgyi (1928), aisló un compuesto reductor en forma pura a partir de la col

(repollo) y de las glándulas suprarrenales; en 1932, Waugh y King descubrieron el mismo compuesto en jugo de limón, dando como un hecho que este ayudaba a controlar el escorbuto. Es importante mencionar que todavía en la actualidad algunos marinos han sufrido de escorbuto.

2.3.2. Estudios que se relacionan con la estabilidad de vitamina C envasada.

En este apartado se describirán algunas de las investigaciones que se relacionan con el estudio de estabilidad de las tabletas de vitamina C que se encuentra envasada en diferentes tipos de envases.

2.3.2.1. Globalización de los requisitos para la comercialización de medicamentos:

Importancia de la humedad ambiental en el diseño de los estudios de estabilidad.

Este estudio se realizó con tres lotes de comprimidos de 500 mg de vitamina C (productos Rekah), bajo condiciones de almacenamiento que se sugieren en la ICH: 25°C y 60% de humedad relativa (HR) para el estudio de largo plazo, y 40°C y 75 % para el estudio acelerado. En este estudio se evaluará como influye la humedad ambiental en la conservación del medicamento a través del tiempo. Para determinar el tipo de reacción cinética, se recurrió a datos bibliográficos, ya que desde el punto de vista estadístico no se pudo determinar con los datos obtenidos. Para la estabilidad acelerada y siguiendo la norma ICH, a una HR de 75 %, no sirve para poder apoyar los resultados que se obtienen a largo plazo. Pero cuando se trabaja en condiciones aceleradas con temperatura sin que se cambiara la HR, ósea, a 40°C y 60% HR, se consigue una mayor aproximación a lo obtenido a largo plazo.

Con este estudio se demuestra que para medicamentos sensibles a la HR ambiental, como los comprimidos de Vitamina C, no se pueden relacionar datos obtenidos a distintas HR, como se propone en la norma ICH.

Se concluye que esta norma que es elaborada por la ICH, no establece los efectos que pudieran generarse si se tiene una mayor o menor HR ambiental sobre la estabilidad física y química de medicamentos sólidos envasados en frascos semipermeables.

A través de los resultados que se obtuvieron con el estudio de estabilidad de comprimidos de vitamina C, se comprobó que las condiciones de almacenamiento a una humedad ambiental mayor, presentaron una degradación mayor, y los estudios de estabilidad acelerada, carece de capacidad para poder extrapolar a largo plazo, si no se realizan en las mismas condiciones de HR que los estudios a largo plazo.

CAPÍTULO III

MATERIAL Y MÉTODOS

En el presente capítulo se describen los materiales y la metodología que se empleó para el estudio de foto-degradación de la vitamina C, se describe de manera detallada todos los procedimientos que se siguieron para el desarrollo del experimento.

En primer instancia se describen la metodología, los materiales, los instrumentos, reactivos y software que fueron usados para el desarrollo del experimento.

Posteriormente se muestra la metodología para determinar cada uno de los parámetros de calidad que se realizaron como el color, olor sabor, entre otros, y para concluir el capítulo se detalla la metodología que se fue empleada para realizar las diluciones que se utilizaron para el experimento y se explica el método de medición empleado para seguir la cinética del ácido ascórbico en cada una de las diluciones.

3.1. Diseño y metodología experimental:

El experimento consiste en comparar la foto-degradación por exposición solar dentro y fuera del envase original de las tabletas ácido ascórbico a condiciones ambientales de temperatura y humedad, de dos lotes diferentes de la marca Bayer y dos lotes de marca Similar; efectuando 18 diluciones a concentraciones diferentes del principio activo, midiendo en un espectrofotómetro la absorción a una longitud de onda de 243 nm. Y de las absorbancias resultantes se determinan los parámetros necesarios para determinar la concentración real del Principio Activo de ácido ascórbico que contienen dichas tabletas. El experimento se realizó en tres etapas, de acuerdo a la metodología descrita más adelante:

En la primera etapa se expuso a la luz solar durante 8 horas un lote de tabletas dentro del envase original de cada laboratorio (Bayer y Similar). En la segunda etapa, se tomó una muestra de 3 tabletas de un lote de cada laboratorio del envase original sin estar expuesto a la luz solar, para posteriormente exponerlas directamente a la luz solar durante 8 horas fuera de su envase original. Y en la tercera etapa, se tomó una muestra de 3 tabletas de un lote dentro de su envase original no expuesto al sol.

El método utilizado fue el inferencial, el cual se define como aquel cuya metodología se basa en el uso de inferencias estadísticas para determinar la elección del mejor resultado mediante pruebas de hipótesis o toma de decisiones.

3.2. Materiales e instrumentos

- ❖ Pipetas de 10 mL
- ❖ Matraces volumétrico 100 mL
- ❖ Embudo
- ❖ Mortero
- ❖ Vasos de precipitados
- ❖ Probeta de 100 mL
- ❖ Papel filtro Wattman
- ❖ Vernier o Pie de Rey
- ❖ Espectrofotómetro UV-Visible *Varian*, modelo *Cary 50 Conc*
- ❖ *Fragilizador Marca ECSA*

3.3. Reactivos

- ❖ Medicamento innovador
Tabletas masticables de ácido ascórbico de 100 mg con las siguientes leyendas de etiqueta.
Cevalin infantil
Laboratorio: Bayer
Registro No. 59172 SSA VI.
Lotes: 09111609 Y 09111209
- ❖ Medicamento similar
Tabletas masticables Vitamina C de 1.40 g c/u con las siguientes leyendas de etiqueta.
Vitamina C con rose hips del Dr. Simi, Suplemento alimenticio
Laboratorio: Zerboni, S.A.
Lotes: 4008115 y 4008103
- ❖ Agua destilada

3.4. Software:

- ❖ CaryWin UV-ScanApplication
- ❖ Microsoft Excel
- ❖ SPSS STATISTICS 17.0

3.5. Metodología para la determinación de los parámetros de calidad.

A continuación se describen las especificaciones de calidad que fueron considerados para llevar a cabo el comparativo de la calidad entre las tabletas de ácido ascórbico, de ambos laboratorios.

Los parámetros a evaluar se harán de acuerdo a la siguiente metodología

➤ Características organolépticas:

- **Olor:** debe ser característico de acuerdo a la marca comercial.
- **Color:** puede tener color o no, y varia con forme a la forma farmacéutica.
- **Sabor:** son de diferentes sabores, según la marca y la forma farmacéutica.
- **Humedad:** la tableta no debe presentar signos de humedad al tacto.
- **Aspecto:** todas las tabletas deben estar libres de partículas extrañas, grietas, moteadas estrías, o algunos otros parámetros que se le observen fuera de lo normal. **Forma y tamaño:** la evaluación se llevara a cabo con 10 tabletas de cada uno de los lotes de la marca Bayer y de la marca similar, para determinar con ayuda del vernier las dimensiones de cada una de ellas, observando si estas presentan alguna ranura, observando también la forma (ovaladas, cuadradas, etc.) y la presencia de letras, logotipos, o alguna otra marca propia del laboratorio.
- Para obtener las dimensiones, la prueba se realizó con 10 tabletas de cada uno de los lotes, y con ayuda del vernier se determino el diámetro, si tenía corona o altura y bordes.
- **Fragilidad o friabilidad:** la prueba sirve para evaluar la resistencia físico-mecánica de las tabletas durante y posterior al proceso de fabricación de estas, ya que es importante

que las tabletas no sufran laminación, rupturas o en su caso se desboronen. La metodología se describe a continuación: se pesaron 10 tabletas de cada uno de los lotes de las tabletas de Vitamina C, se registró el peso inicial y se colocaron en el disco del fragilizador, se cierra la tapa y se enciende el equipo durante 5 minutos. Al término de este tiempo se pesan nuevamente las tabletas, quitándoles el polvo que quedaba en cada una de ellas y se realizaron los cálculos correspondientes a esta prueba. Al término de la prueba las tabletas se sugiere que no pierda más de 0,8 % en peso, sin embargo esta especificación es no farmacopeica.

3.6. Preparación de las soluciones de ácido ascórbico para cada uno de los lotes:

1. Tomar una muestra (tableta de ácido ascórbico de concentración conocida: 100mg Bayer y 1.4 g Similar).
2. Triturar en un mortero la tableta y pulverizar.
3. Medir en una probeta de 100 mL, 50 mL de agua destilada, y verter en el mortero una parte de esta.
4. Verter el contenido del mortero en un vaso de precipitado de 100 mL.
5. Enjuagar el mortero con el resto de agua que se encuentra en la probeta.
6. Tomar una alícuota de 10 mL de la solución con una pipeta, y colocarla en un matraz volumétrico de 100 mL.
7. Aforar con agua destilada.
8. De la solución anterior se toma nuevamente una alícuota de 10 mL con una pipeta y se colocar en el matraz volumétrico de 100 mL.
9. Aforar con agua destilada.
10. Con una pipeta se toman 15 mL de la solución y se pasan a un vaso de precipitado.
11. Se filtra el concentrado con papel filtro y sirviendo de apoyo un embudo.

3.7. Procedimiento de medición:

1. Encender el espectrofotómetro y la computadora que está conectada a este.
2. Iniciar el programa CaryWin UV/ Simple Reads, y seleccionar la longitud de onda de 243 nm.

3. Antes de comenzar a medir las diluciones, se coloca en el espectro un blanco de agua destilada, y medir el blanco (ajustar a cero).
4. Utilizar un cronometro ajustado a cero.
5. Vaciar la primera dilución de las tabletas expuestas a la luz solar (marca Bayer), en la celda de cuarzo y comenzar a correr el cronómetro.
6. Medir la absorbancia de la dilución en intervalos de tiempo de 5 minutos durante un periodo de 1 hora.
7. Para medir la dilución posterior, se siguen los pasos descritos en el punto 3.6.
8. Repetir los pasos 3 al 6 para las diluciones de las tabletas Bayer sin envase expuestas al sol, tabletas Bayer sin exposición al sol, tabletas Similares envasadas expuestas al sol, tabletas Similares sin envase expuestas al sol y de tabletas Similares envasadas sin exposición al sol.

Nota: cada dilución se prepare cuando se va a medir, ya que el principio activo se degrada muy fácilmente al estar diluido y en presencia de luz.

3.8. Metodología para el estudio de la cinética química de la reacción de foto-degradación del ácido ascórbico.

A partir de lo reportado en la referencia bibliográfica 1, donde se expone que el orden de reacción con respecto al reactivo, para la foto-degradación del ácido ascórbico es de orden 1, hacemos la deducción de la ley de velocidad en función de la absorbancia.

Iniciamos haciendo mención de la Ley de Lambert-Beer, ecuación que relaciona la absorbancia con la concentración de una especie química.

$$\alpha = \epsilon bc \quad \text{Ec. (1)}$$

Considerando la reacción de foto-degradación balanceada y de forma general, se representa de la siguiente manera:



Haciendo un balance de materia para la reacción anterior, tenemos:

$$C_A = C_{A_0} - X_A \quad Ec. (2)$$

$$C_B = X_A \quad Ec. (3)$$

Donde:

C_A = Concentración de ácido ascórbico [mol/L]

X_A = Avance de reacción con respecto a “A” del ácido ascórbico [mol/L]

C_B = Concentración de ácido deshidroascórbico.

A partir de la ley de Lambert-Beer, se despeja la concentración para dejarla en función de la absorbancia:

$$C_A = \frac{\alpha_A}{\epsilon b} \quad Ec. (4)$$

Sustituyendo la ecuación 1 en 4, obtenemos la siguiente ecuación:

$$\frac{\alpha_A}{\epsilon b} = \frac{\alpha_{A_0}}{\epsilon b} - \frac{X\alpha_A}{\epsilon b} \quad Ec. (5)$$

Factorizando el balance de materia anterior, obtenemos un nuevo balance de materia en función de la absorbancia, homólogo al balance en función de la concentración.

$$\alpha_A = \alpha_{A_0} - X\alpha_A \quad Ec. (6)$$

Con esto se justifica el uso de la absorbancia en vez de la concentración en la ley de velocidad para éste caso. Para una reacción de primer orden con sólo una especie química como reactivo, tenemos la siguiente ley de velocidad:

$$-r_A = \frac{d\alpha_A}{dt} = k\alpha_A \quad Ec. (7)$$

Integrando la ecuación anterior nos da la ecuación siguiente:

$$-\int_{\alpha_{A_0}}^{\alpha_A} \frac{d\alpha_A}{\alpha_A} = k \int_0^t dt \quad \text{Ec. (8)}$$

Eliminando el signo negativo del lado izquierdo de la igualdad, la integral queda expresada de la siguiente manera:

$$\int_{\alpha_A}^{\alpha_{A_0}} \frac{d\alpha_A}{\alpha_A} = k \int_0^t dt \quad \text{Ec. (9)}$$

Resolviendo la integra, obtenemos la siguiente ecuación:

$$\ln \alpha_A \Big|_{\alpha_A}^{\alpha_{A_0}} = kt \Big|_0^t \quad \text{Ec. (10)}$$

Sustituyendo los límites de integración en la ecuación No. 10, obtenemos:

$$\ln \alpha_{A_0} - \ln \alpha_A = k(t - 0) \quad \text{Ec. (11)}$$

Resolviendo las sustracciones derivadas de la sustitución de los límites en la ecuación No. 11, obtenemos:

$$\ln \alpha_{A_0} - \ln \alpha_A = kt \quad \text{Ec. (12)}$$

De esta manera obtenemos una ecuación homóloga a la de la línea recta, de la cual podemos hacer uso para, a partir de los datos experimentales obtenidos, calculamos la constante de velocidad de reacción particular para cada caso a estudiar:

$$\ln \alpha_A = \ln \alpha_{A_0} - kt \quad \text{Ec. (13)}$$

$Y = MX + B$ Ec. 14, se comparando cada variable con respecto a la Ec. (13).

$$Y = \ln \alpha_A \quad M = -K \quad X = t \quad B = \ln \alpha_{A_0}$$

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

En el presente capítulo se presentan los resultados obtenidos del estudio de la fotodegradación de las tabletas de vitamina C.

Comenzando por evaluar la prueba estadística K-S, la cual compara el ajuste de datos muestrales con una distribución teórica^[46], que se obtiene de los resultados obtenidos del estudio cinético.

Posteriormente se obtiene la evaluación de la cinética química que presenta la reacción de fotodegradación de las tabletas de ácido ascórbico de las marcas Bayer y Similares, a diferentes condiciones, y demostrando con cada uno de los gráficos el orden de reacción.

Se resumen en tablas los resultados obtenidos de las pruebas paramétricas t-Student y ANOVA, ya que estas pruebas son complementaria para el estudio que se realizó observando una distribución de probabilidad normal que se obtuvo de los resultados de la cinética química de las tabletas de ácido ascórbico en estudio.

En segunda instancia se redacta en diferentes tablas las pruebas de calidad, que se realizan para la aprobación de lotes que se van a colocar en el mercado para su adquisición por el consumidor. Realizando pruebas organolépticas como el olor, sabor, humedad y aspecto, se realizaron forma y tamaño de cada una de las tabletas, y la fragilidad o friabilidad que tiene cada una de las diferentes marcas comerciales.

4.2. Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra.

4.1.1 Resultados obtenidos de la prueba estadística K-S, para tabletas de ácido ascórbico de tabletas Bayer y Similares.

Tabla 4.1.1.1. Resultados obtenidos de la normalidad de los logaritmos naturales de las tabletas Bayer. Prueba K-S.

		TBREES	TBVEES	TBAEES	TBRSEES	TBVSEES	TBASEES	TBRESES	TBVESES	TBAESES
N		13	13	13	13	13	13	13	13	13
Parámetros normales ^{a,b}	Media	0.3515	0.3013	0.2802	0.3978	0.3324	0.3791	0.3423	0.2908	0.3889
	Desviación típica	0.1009	0.0873	0.0943	0.0953	0.0998	0.1116	0.0930	0.1014	0.1006
Diferencias más extremas	Absoluta	0.1130	0.1150	0.1270	0.1030	0.1160	0.1130	0.1070	0.1360	0.1080
	Positiva	0.1130	0.1150	0.1270	0.1030	0.1160	0.1130	0.1070	0.1360	0.1080
	Negativa	-0.0970	-0.1000	-0.1110	-0.0850	-0.1020	-0.0970	-0.0880	-0.1180	-0.0880
Z de Kolmogorov-Smirnov		0.4090	0.4140	0.4580	0.3720	0.4180	0.4090	0.3860	0.4890	0.3880
Sig. Asintót. (bilateral)		0.9960	0.9950	0.9850	0.9990	0.9950	0.9960	0.9980	0.9710	0.9980

Tabla 4.1.1.2. Resultados obtenido de la normalidad los logaritmos naturales de las tabletas Similares. Prueba K-S.

		TSNEES	TSREES	TSAEES	TSNSEES	TSRSEES	TSASEES	TSNESES	TSRESES	TSAESES
N		13	13	13	13	13	13	13	13	13
Parámetros normales ^{a,b}	Media	0.5512	0.4882	0.5260	0.5846	0.5095	0.4103	0.4317	0.4336	0.4877
	Desviación típica	0.0888	0.0840	0.0976	0.1025	0.0968	0.0880	0.0853	0.1080	0.1142
Diferencias más extremas	Absoluta	0.0920	0.1030	0.0950	0.1190	0.1020	0.0950	0.0920	0.1020	0.0980
	Positiva	0.0920	0.1030	0.0950	0.1190	0.1020	0.0950	0.0920	0.1020	0.0980
	Negativa	-0.0820	-0.0800	-0.0780	-0.0770	-0.0820	-0.0770	-0.0810	-0.0830	-0.0800
Z de Kolmogorov-Smirnov		0.3330	0.3720	0.3430	0.4280	0.3690	0.3430	0.3330	0.3690	0.3550
Sig. asintót. (bilateral)		1.000	0.9990	1.000	0.9930	0.9990	1.000	1.000	0.9990	1.000

4.2. Estudio de la cinética de la reacción y comparación de la velocidad de reacción.

A partir de la ley de acción de masas para la reacción de foto-degradación del ácido ascórbico y de la suposición de primer orden de reacción obtenemos la siguiente ecuación de velocidad integrada:

$$\ln \alpha_A = \ln \alpha_{A_0} - kt$$

De tal manera, que para el análisis de los resultados, debemos graficar el logaritmo de la absorbancia medida a distintos tiempos, contra el tiempo de reacción.

4.2.1. Logaritmos de las absorbancias obtenidas de las mediciones de las tabletas Bayer que fueron expuestas al sol envasadas.

Con los datos de la tabla 4.2.1.1, se observa que las tabletas de ácido ascórbico Bayer de color rosa se degradan con mayor rapidez con respecto a las tabletas de color verde y amarillas.

Tabla 4.2.1.1 Resultados obtenidos a partir de la ecuación cinética de foto-degradación del ácido ascórbico en las tabletas Bayer.

t (minutos)	LnAbs (R)	LnAbs (V)	LnAbs (A)
0	-0.6343	-0.7800	-0.7837
5	-0.7115	-0.8599	-0.8788
10	-0.7839	-0.9385	-0.9803
15	-0.8618	-1.0203	-1.0747
20	-0.9378	-1.0945	-1.1654
25	-1.0134	-1.1731	-1.2556
30	-1.0889	-1.2479	-1.3444
35	-1.1644	-1.3205	-1.4275
40	-1.2355	-1.3955	-1.5105
45	-1.3119	-1.4675	-1.5887
50	-1.3819	-1.5329	-1.6623
55	-1.4477	-1.6025	-1.7344
60	-1.5128	-1.6644	-1.8006

A continuación, se muestra la gráfica 4.2.1.1 de las Tabletadas Envasadas Expuestas al sol marca Bayer.

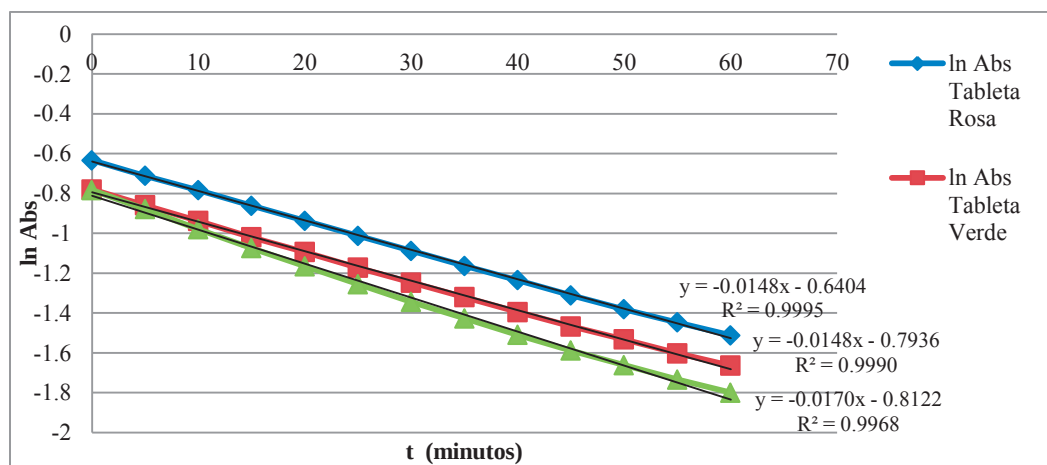


Gráfico 4.2.1.1. Gráfica de linealidad de primer orden de reacción. Representación de los logaritmos naturales de las absorbancias sobre el tiempo de degradación de las tabletas rosas, verde y amarillas de la marca Bayer, envasadas expuesta al sol.

4.2.2. Logaritmos de las absorbancias obtenidas de las mediciones de tabletas Bayer que fueron expuestas al sol sin el envase.

Tabla 4.2.2.1. Resultados obtenidos a partir de la ecuación de cinética de foto-degradación del ácido ascórbico en las tabletas Bayer.

t (minutos)	LnAbs (R)	LnAbs (V)	LnAbs (A)
0	-0.5768	-0.6649	-0.5511
5	-0.6388	-0.7476	-0.6272
10	-0.7002	-0.831	-0.7046
15	-0.7644	-0.9279	-0.7829
20	-0.8235	-0.9948	-0.859
25	-0.8848	-1.0759	-0.9357
30	-0.9561	-1.1533	-1.0101
35	-1.0092	-1.2283	-1.0915
40	-1.0712	-1.3053	-1.1676
45	-1.1348	-1.3783	-1.2441
50	-1.1944	-1.4486	-1.3164
55	-1.2567	-1.5159	-1.3883
60	-1.3198	-1.5813	-1.4524

A continuación, se muestra la gráfica 4.2.2.1 de las Tabletas Sin Envase Expuestas al sol marca Bayer.

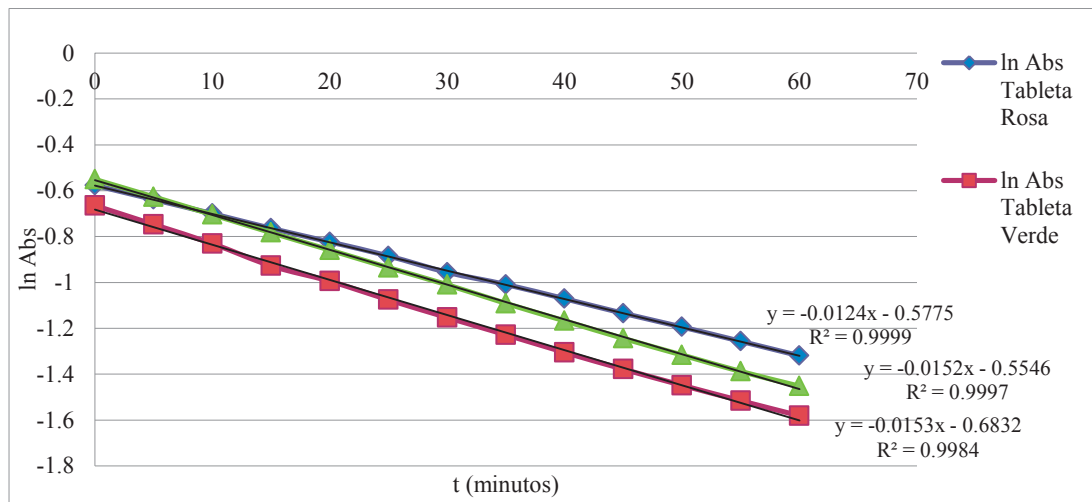


Gráfico 4.2.2.1. Gráfica de linealidad de primer orden de reacción. Representación de los logaritmos naturales de las absorbancias sobre el tiempo de degradación de las tabletas rosas, verde y amarillas de la marca Bayer, expuestas al sol sin envase.

4.2.3. Logaritmos de las absorbancia obtenidas de las mediciones de las tabletas Bayer envasadas sin exposición al sol.

Tabla 4.2.3.1. Resultados obtenidos a partir de la ecuación cinética de foto-degradación del ácido ascórbico en las tabletas Bayer.

t (minutos)	LnAbs (R)	LnAbs (V)	LnAbs (A)
0	-0.6866	-0.7253	-0.5734
5	-0.7523	-0.8297	-0.6436
10	-0.8233	-0.9339	-0.7095
15	-0.9002	-1.0323	-0.7759
20	-0.9668	-1.1289	-0.8393
25	-1.0359	-1.2351	-0.9071
30	-1.105	-1.3127	-0.9734
35	-1.1757	-1.4065	-1.0427
40	-1.2469	-1.4810	-1.1108
45	-1.3171	-1.5654	-1.176
50	-1.3883	-1.6373	-1.2451
55	-1.4571	-1.7109	-1.3108
60	-1.5292	-1.7696	-1.3759

A continuación se muestra la gráfica 4.2.3.1 de las Tabletas Envasadas Sin Exposición al sol marca Bayer.

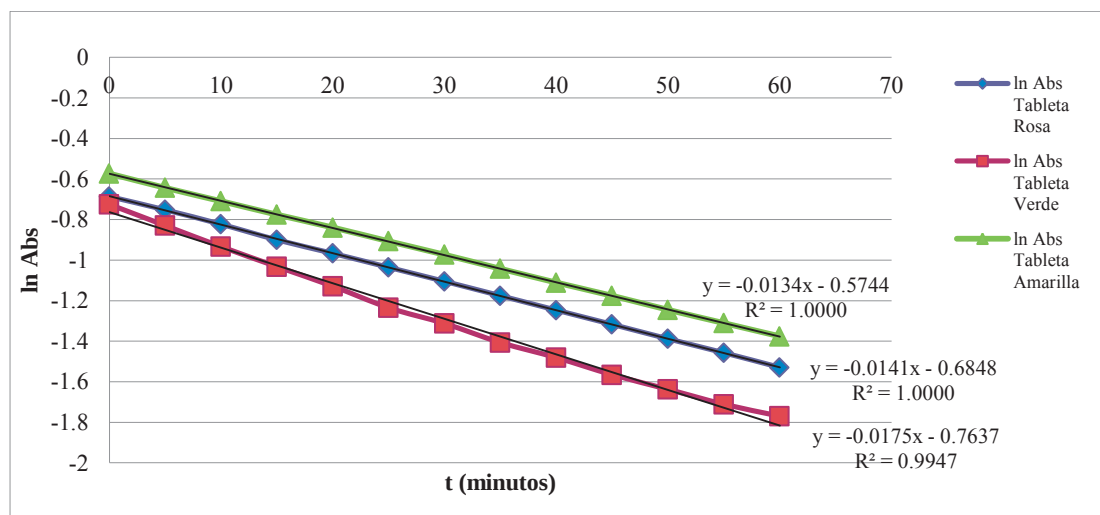


Gráfico 4.2.3.1. Gráfica de linealidad de primer orden de reacción. Representación de los logaritmos naturales de las absorbancias sobre el tiempo de degradación de las tabletas rosas, verde y amarillas de la marca Bayer, envasadas sin exposición al sol.

4.2.4. Logaritmos de las absorbancia obtenidas de las mediciones de las tabletas Similares envasadas expuestas al sol.

Tabla 4.2.4.1. Resultados obtenidos a partir de la ecuación cinética de foto-degradación del ácido ascórbico en las tabletas Similares.

tiempo	LnAbs (N)	LnAbs (R)	LnAbs (A)
0	-0.3575	-0.4609	-0.3744
5	-0.4002	-0.5088	-0.4231
10	-0.4404	-0.5550	-0.4686
15	-0.4889	-0.5984	-0.5147
20	-0.5271	-0.6438	-0.5595
25	-0.5660	-0.6884	-0.6055
30	-0.6070	-0.7325	-0.6528
35	-0.6478	-0.7765	-0.7028
40	-0.6880	-0.8217	-0.7510
45	-0.7271	-0.8625	-0.7992
50	-0.7722	-0.9071	-0.8519
55	-0.8169	-0.9491	-0.9024
60	-0.8620	-0.9929	-0.9543

A continuación se muestra la gráfica 4.2.4.1 de las Tabletas Envasadas Expuestas al sol marca Similar.

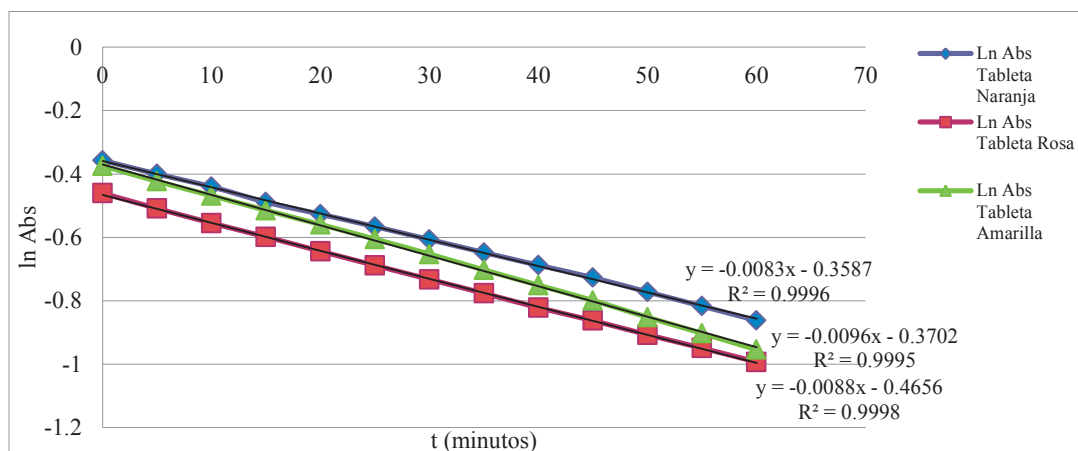


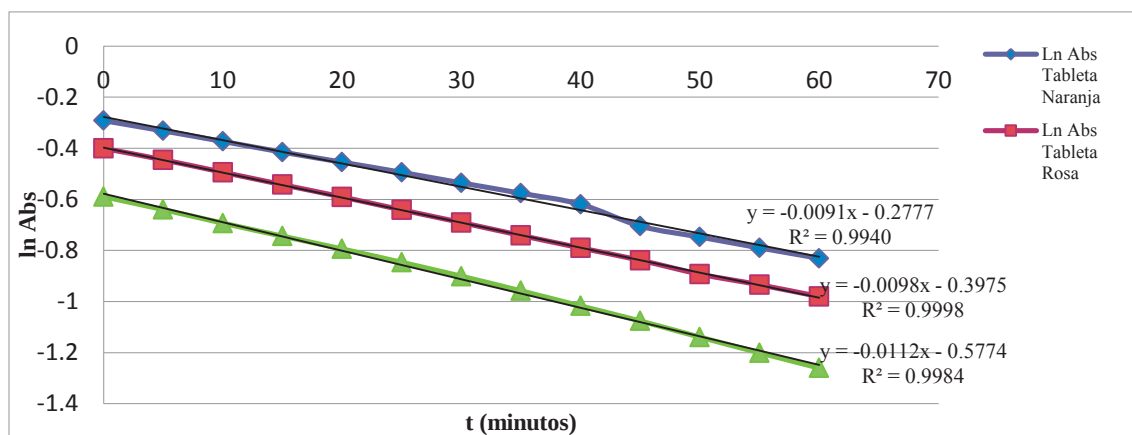
Gráfico 4.2.4.1. Gráfica de linealidad de primer orden de reacción. Representación de los logaritmos naturales de las absorbancias sobre el tiempo de degradación de las tabletas naranjas, verdes y amarillas de la marca Similar envasadas con exposición al sol.

4.2.5. Logaritmos de las absorbancia obtenidas de las mediciones de las tabletas Similares sin envase expuestas al sol.

Tabla 4.2.5.1. Resultados obtenidos a partir de la ecuación cinética de foto-degradación del ácido ascórbico en las tabletas Similares.

tiempo	LnAbs (N)	LnAbs (R)	LnAbs (A)
0	-0.2920	-0.4006	-0.5897
5	-0.3321	-0.4454	-0.6402
10	-0.3734	-0.4941	-0.6933
15	-0.4154	-0.5428	-0.7444
20	-0.4546	-0.5908	-0.7943
25	-0.4945	-0.6415	-0.8468
30	-0.5358	-0.6908	-0.9012
35	-0.5764	-0.7415	-0.9584
40	-0.6195	-0.7903	-1.0175
45	-0.7048	-0.8386	-1.0762
50	-0.7476	-0.8928	-1.1394
55	-0.7901	-0.9345	-1.2006
60	-0.8310	-0.9806	-1.2605

A continuación se muestra la gráfica 4.2.5.1 de las Tabletas Sin Envase Expuestas al sol marca Similares.



Gráfica 4.2.5.1. Gráfica de linealidad de primer orden de reacción. Representación de los logaritmos naturales de las absorbancias sobre el tiempo de degradación de las tabletas naranjas, verdes y amarillas de la marca Similar, sin envase expuestas al sol.

4.2.6. Logaritmos de las absorbancia obtenidas de las mediciones de las tabletas Similares envasadas sin exposición al sol.

Tabla 4.2.6.1. Resultados obtenidos a partir de la ecuación cinética de foto-degradación del ácido ascórbico en las tabletas Similares.

tiempo	LnAbs (N)	LnAbs (R)	LnAbs (A)
0	-0.5605	-0.4866	-0.3892
5	-0.609	-0.5446	-0.4444
10	-0.6555	-0.6051	-0.502
15	-0.7018	-0.6685	-0.5584
20	-0.7529	-0.7311	-0.6164
25	-0.7987	-0.7941	-0.6739
30	-0.847	-0.8585	-0.7358
35	-0.8965	-0.9251	-0.803
40	-0.9543	-0.9905	-0.8597
45	-1.009	-1.0596	-0.9243
50	-1.0738	-1.1242	-0.9886
55	-1.1218	-1.1934	-1.0544
60	-1.1767	-1.2598	-1.1178

A continuación se muestra la gráfica 4.2.5.1 de las Tabletas Envasadas Sin Exponer al sol marca Similar.

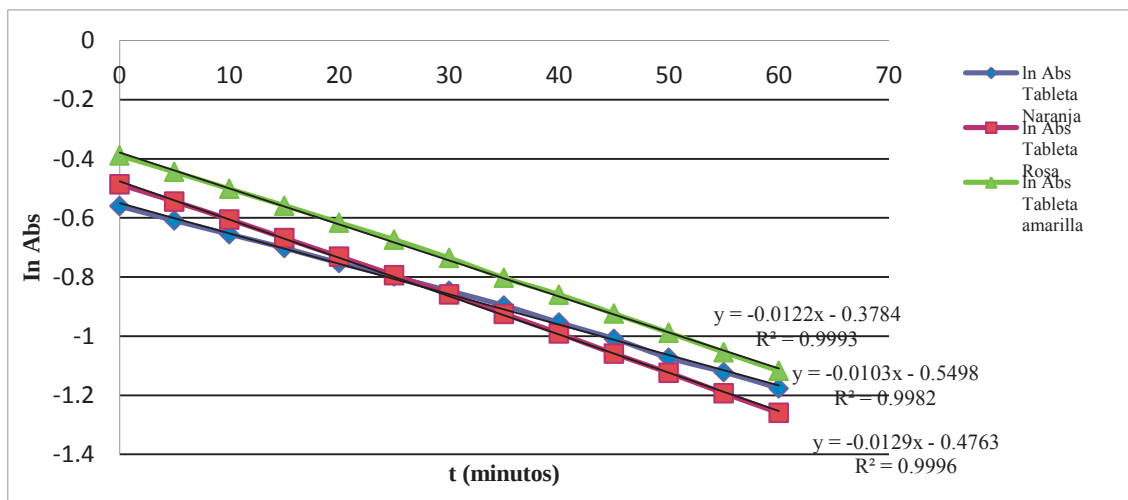


Gráfico 4.2.6.1. . Gráfica de linealidad de primer orden de reacción. Representación de los logaritmos naturales de las absorbancias sobre el tiempo de degradación de las tabletas naranjas, verdes y amarillas de la marca Similar, envasadas sin exposición al sol.

4.3. Comparación de foto- degradación entre tabletas de diferentes marcas (Bayer y Similar): prueba t- Student.

4.3.1. Comparativo de tabletas de diferente color.

Tabla 4.3.1.1. Comparativo de tabletas de diferente color, de la misma marca en condiciones iguales.

Prueba t-Student.

Tabletas Bayer envasadas expuestas al sol.			
	rosa contra verde	rosa contra amarilla	verde con amarilla
P(0.05)	P= 0.1869	P= 0.0748	P=0.5597
Tabletas Bayer sin envase expuestas al sol.			
	rosa contra verde	rosa contra amarilla	verde con amarilla
P(0.05)	P= 0.1006	P= 0.6509	P= 0.2718
Tabletas Bayer envasadas sin exponer al sol			
	rosa contra verde	rosa contra amarilla	verde con amarilla
P(0.05)	P= 0.1898	P= 0.2321	P= 0.0207
Tabletas Similares envasadas expuestas al sol.			
	naranja contra rosa	naranja contra amarilla	rosa contra amarilla
P(0.05)	P= 0.0758	P= 0.4989	P= 0.3006
Tabletas Similares no envasadas expuestas al sol			
	naranja contra rosa	naranja contra amarilla	rosa contra amarilla
P(0.05)	P= 0.0666	P= 0.0001	P= 0.0116
Tabletas Similares envasadas no expuestas al sol			
	naranja contra rosa	naranja contra amarilla	rosa contra amarilla
P(0.05)	P= 0.9617	P= 0.1696	P= 0.2263

Tabla 4.3.1.2. Comparativo entre tabletas de color, marca y condiciones diferentes. Prueba t-Student.

Tabletas de color naranjas, verdes, amarillas y rosas	
TBEES VS TSEES	P= 2.8E-15*
TBSEES VS TSEES	P= 1.4E-06*
TBESES VS TSESES	P=1.2E-05*
TBEES VS TSSEES	P=2.7E-11*
TBEES VS TSESES	P=3.2E-08*
TBSEES VS TSEES	P=1.6E-09*
TBSEES VS TSESES	P=0.0009*
TBESES VS TSSEES	P=1.3E-08*
TBESES VS TSESES	P=1.2E-05*

Tabla 4.3.1.3. Comparativo de tabletas de colores rosa, verde/naranja y amarillas en condiciones y de marca diferentes.

Comparativo tabletas color rosas	Comparativo tabletas color verdes/naranjas	Comparativo de tabletas color amarillo
TBREES VS TBRSEES	TBVEES VS TBVSEES	TBAEES VS TBASEES
0.2415	0.4051	0.0224
TBREES VS TBRESES	TBVEES VS TBVESES	TBAEES VS TBAESES
0.8099	0.77983	0.00900
TBREES VS TSREES	TBVEES VS TSNEES	TBAEES VS TSAEES
0.0010	1.8E-07	9.4E-07
TBREES VS TSRSEES	TBVEES VS TSNSEES	TBAEES VS TSASEES
0.0004	7.9E-08	0.0013
TBREES VS TSRESES	TBVEES VS TSNESES	TBAEES VS TSAESES
0.0567	0.0008	3.6E-05
TBRSEES VS TBRESES	TBVSEES VS TBESSES	TBASEES VS TBAESES
0.1460	0.3018	0.8172
TBRSEES VS TSREES	TBVSEES VS TSNEES	TBASEES VS TSAEES
0.0169	4.3E-06	0.0015
TBRSEES VS TSRSEES	TBVSEESVS TSNSEES	TBASEES VS TSASEES
0.0067	1.4E-06	0.4368
TBRSEES VS TSRESES	TBVSEES VS TSNESES	TBASEES VS TSAESES
0.3788	0.0117	0.0218
TBRESES VS TSREES	TBVESES VS TSNEES	TBAESES VS TSAEES
0.0003	3.4E-07	0.0017
TBRESES VS TSRSEES	TBVESES VS TSNSEES	TBAESES VS TSASEES
0.0002	1.4E-07	0.5683
TBRESES VS TSRESES	TBVESES VS TSNESES	TBAESES VS TSAESES
0.0298	0.0008	0.0278
TSREES VS TSRSEES	TSNEES VS TSNSEES	TSAEES VS TSAEES
0.5559	0.3829	0.0041
TSREES VS TSRESES	TSNEES VS TSESES	TSAEES VS TSAESES
0.1627	0.0019	0.3672
TSRSEES VS TSRESES	TSNSEES VS TSNESES	TSASEES VS TSAESES
0.0714	0.0004	0.0646

Tabla 4.3.1.4. Comparativo de tabletas rosas contra tabletas de otro color, de marca y condiciones diferentes.

TBREES VS TBVEES	TBRSEES VS TBVEES	TBRESES VS TBVEES	TSREES VS TBVEES	TSRSEES VS TBVEES	TSRESES VS TBVEES
0.1869	0.0127	0.2576	1.0E-05	6.1E-06	0.0022
TBREES VS TBVSEES	TBRSEES VS TBVSEES	TBRESES VS TBVSEES	TSREES VS TBVSEES	TSRSEES VS TBVSEES	TSRESES VS TBVSEES
0.6315	0.1006	0.7966	0.0002	0.0001	0.0205
TBREES VS TBVESES	TBRSEES VS TBVESES	TBRESES VS TBVESES	TSREES VS TBVESES	TSRSEES VS TBVESES	TSRESES VS TBVESES
0.1388	0.0106	0.1898	1.5E-05	8.6E-06	0.0020
TBREES VS TSNEES	TBRSEES VS TSNEES	TBRESES VS TSNEES	TSREES VS TSNEES	TSRSEES VS TSNEES	TSRESES VS TSNEES
1.7E-05	0.0003	4.86E-06	0.3006	0.2638	0.0058
TBREES VS TSNSEES	TBRSEES VS TSNSEES	TBRESES VS TSNSEES	TSREES VS TSNSEES	TSRSEES VS TSNSEES	TSRESES VS TSNSEES
5.0E-06	6.7E-05	1.6E-06	0.0297	0.0666	0.0012
TBREES VS TSNESES	TBRSEES VS TSNESES	TBRESES VS TSNESES	TSREES VS TSNESES	TSRSEES VS TSNESES	TSRESES VS TSNESES
0.0386	0.3480	0.0173	0.1018	0.0400	0.9617

Continuación de la tabla 4.3.1.4.

TBREES VS TBAEES	TBRSEES VS TBAEES	TBRESES VS TBAEES	TSREES VS TBAEES	TSRSEES VS TBAEES	TSRESES VS TBAEES
0.0748	0.0042	0.1039	3.9E-06	2.5E-06	0.0008
TBREES VS TBASEES	TBRSEES VS TBASEES	TBRESES VS TBASEES	TSREES VS TBASEES	TSRSEES VS TBASEES	TSRESES VS TBASEES
0.5150	0.6509	0.3697	0.0096	0.0040	0.2181
TBREES VS TBAESES	TBRSEES VS TBAESES	TBRESES VS TBAESES	TSREES VS TBAESES	TSRSEES VS TBAESES	TSRESES VS TBAESES
0.3544	0.8184	0.2321	0.0115	0.0047	0.2852
TBREES VS TSAEES	TBRSEES VS TSAEES	TBRESES VS TSAEES	TSREES VS TSAEES	TSRSEES VS TSAEES	TSRESES VS TSAEES
0.0002	0.0024	5.2E-05	0.3006	0.6680	0.0312
TBREES VS TSASEES	TBRSEES VS TSASEES	TBRESES VS TSASEES	TSREES VS TSASEES	TSRSEES VS TSASEES	TSRESES VS TSASEES
0.1267	0.7310	0.0674	0.0297	0.0116	0.5519
TBREES VS TSAESES	TBRSEES VS TSAESES	TBRESES VS TSAESES	TSREES VS TSAESES	TSRSEES VS TSAESES	TSRESES VS TSAESES
0.0036	0.0393	0.0016	0.9896	0.6053	0.2263

Tabla 4.3.1.5. Comparativo de tabletas entre los colores verde/naranja contra amarillas, de marcas y condiciones diferentes.

TBVEES VS TBAEES	TBVSEES VS TBAEES	TBVESES VS TBAEES	TSNEES VS TBAEES	TSNSEES VS TBAEES	TSNESES VS TBAEES
0.5597	0.1828	0.7852	8.8E-08	4.1E-08	0.0002
TBVEES VS TBASEES	TBVSEES VS TBASEES	TBVESES VS TBASEES	TSNEES VS TBASEES	TSNSEES VS TBASEES	TSNESES VS TBASEES
0.0592	0.2718	0.0453	0.0002	5.5E-05	0.1895
TBVEES VS TBAESES	TBVSEES VS TBAESES	TBVESES VS TBAESES	TSNEES VS TBAESES	TSNSEES VS TBAESES	TSNESES VS TBAESES
0.0261	0.1638	0.0207	0.0002	5.2E-05	0.2526
TBVEES VS TSAEES	TBVSEES VS TSAEES	TBVESES VS TSAEES	TSNEES VS TSAEES	TSNSEES VS TSAEES	TSNESES VS TSAEES
2.1E-06	4.1E-05	3.2E-06	0.4989	0.1487	0.0150
TBVEES VS TSASEES	TBVSEES VS TSASEES	TBVESES VS TSASEES	TSNEES VS TSASEES	TSNSEES VS TSASEES	TSNESES VS TSASEES
0.0041	0.0454	0.0038	0.0004	0.0001	0.5339
TBVEES VS TSAESES	TBVSEES VS TSAESES	TBVESES VS TSAESES	TSNEES VS TSAESES	TSNSEES VS TSAESES	TSNESES VS TSAESES
0.0001	0.0011	0.0001	0.1270	0.0320	0.1696

4.4. Comparación de foto- degradación entre tabletas de diferentes marcas (Bayer y Similar): prueba ANOVA.

Tabla 4.4.1. Comparativo entre grupos de tabletas Bayer en condiciones y colores diferentes Prueba ANOVA.

GRUPOS	F	VALOR CRITICO	PROBABILIDAD
TBREES	1.9634	3.2594	0.1551
TBVEES			
TBAEES			
TBRSEES	1.4034	3.2594	0.2589
TBVSEES			
TBASEES			
TBRESES	3.2311	3.2594	0.0512
TBVESES			
TBAESES			
TBREES	1.2348	3.2594	0.3029
TBRSEES			
TBRESES			
TBREES	0.1580	3.2594	0.8545
TBVSEES			
TBVSEES			
TBREES	0.4460	3.2594	0.6437
TBASEES			
TBAESES			
TBVEES	3.6095	3.2594	0.0373
TBRSEES			
TBRESES			
TBVEES	0.6568	3.2594	0.5246
TBVSEES			
TBVESES			
TBVEES	2.9770	3.2594	0.0636
TBASEES			
TBAESES			
TBAEES	5.0689	3.2594	0.0115
TBRSEES			
TBRESES			
TBAEES	1.0206	3.2594	0.3706
TBVSEES			
TBVESES			
TBAEES	4.4805	3.2594	0.0183
TBASEES			
TBAESES			

GRUPOS	F	VALOR CRITICO	PROBABILIDAD
TBRSEES	2.2579	4.2597	0.1460
TBRESES			
TBRSEES	7.6816	4.2597	0.0106
TBVESES			
TBRSEES	0.0539	4.2597	0.8184
TBAESES			
TBVSEES	0.0680	4.2597	0.7966
TBRESES			
TBVSEES	1.1137	4.2597	0.3018
TBVESES			
TBVSEES	2.0637	4.2597	0.1638
TBAESES			
TBASEES	0.8358	4.2597	0.3697
TBRESES			
TBASEES	4.4594	4.2597	0.0453
TBVESES			
TBASEES	0.0546	4.2597	0.8172
TBAESES			

Tabla 4.4.2. Comparativo entre grupos de tabletas Similares en condiciones y colores diferentes Prueba ANOVA.

GRUPOS	F	VALOR CRITICO	PROBABILIDAD
TSNEES	1.5981	3.2594	0.2163
TSREES			
TSAEES			
TSNSEES	10.7983	3.2594	0.0002
TSRSEES			
TSASEES			
TSNESES	1.2332	3.2594	0.3034
TSRESES			
TSAESES			
TSNEES	9.8053	3.2594	0.0004
TSNSEES			
TSNESES			
TSNEES	4.7910	3.2594	0.0143
TSRSEES			
TSRESES			
TSNEES	6.7710	3.2594	0.0032
TSASEES			
TSAESES			
TSREES	9.3780	3.2594	0.0005
TSNSEES			
TSNESES			
TSREES	2.1284	3.2594	0.1338
TSRSEES			
TSRESES			
TSREES	2.8205	3.2594	0.0728
TSASEES			
TSAESES			
TSAEES	8.4904	3.2594	0.0010
TSNSEES			
TSNESES			
TSAEES	3.1004	3.2594	0.0572
TSRSEES			
TSRESES			
TSAEES	4.4739	3.2594	0.0184
TSASEES			
TSAESES			

GRUPOS	F	VALOR CRITICO	PROBABILIDAD
TSNSEES	17.0729	4.2597	0.0004
TSNESES			
TSNSEES	13.3704	4.2597	0.0012
TSRESES			
TSNSEES	5.1809	4.2597	0.0320
TSAESES			
TSRSEES	4.7179	4.2597	0.0400
TSNESES			
TSRSEES	3.5593	4.2597	0.0714
TSRESES			
TSRSEES	0.2743	4.2597	0.6053
TSAESES			
TSASEES	0.3983	4.2597	0.5339
TSNESES			
TSASEES	0.3640	4.2597	0.5519
TSRESES			
TSASEES	3.7525	4.2597	0.0646
TSAESES			

4.5. Pruebas de calidad para tabletas de ácido ascórbico de diferente marca comercial.

4.5.1. Pruebas de calidad organolépticas.

Tabla 4.5.1.1. Pruebas organolépticas (color, olor, sabor, humedad y textura) de las tabletas Bayer.

NO. DE LOTE	APARIENCIA	OLOR	COLOR	SABOR	HUMEDAD	TEXTURA
9111609	LIBRE DE PARTICULAS EXTRAÑAS, SIN GRIETAS	CÍTRICO	VERDE	LIMA-LIMON	SIN HUMEDAD	ASPERA
	LIBRE DE PARTICULAS EXTRAÑAS, SIN GRIETAS	CARACTERISTICO	AMARILLA	LIMA	SIN HUMEDAD	ASPERA
	LIBRE DE PARTICULAS EXTRAÑAS, SIN GRIETAS	DULCE	ROSA	CERESA	SIN HUMEDAD	ASPERA
9111209	LIBRE DE PARTICULAS EXTRAÑAS, SIN GRIETAS	CÍTRICO	VERDE	LIMA-LIMON	SIN HUMEDAD	ASPERA
	LIBRE DE PARTICULAS EXTRAÑAS, SIN GRIETAS	CARACTERISTICO	AMARILLA	LIMA	SIN HUMEDAD	ASPERA
	LIBRE DE PARTICULAS EXTRAÑAS, SIN GRIETAS	CERESA	ROSA	CERESA	SIN HUMEDAD	ASPERA

Tabla 4.5.1.2. Pruebas organolépticas (color, olor, sabor, humedad y textura) de las tabletas Similares:

NO. DE LOTE	APARIENCIA	OLOR	COLOR	SABOR	HUMEDAD	ASPECTO
400815	LIBRE DE PARTICULAS EXTRAÑAS, SIN GRIETAS	DULCE	ROSA	CERESA	SIN HUMEDAD	ASPERA
	LIBRE DE PARTICULAS EXTRAÑAS, SIN GRIETAS	CÍTRICO	NARANJA	NARANJA	SIN HUMEDAD	ASPERA
	LIBRE DE PARTICULAS EXTRAÑAS, SIN GRIETAS	CÍTRICO	AMARILLA	PIÑA	SIN HUMEDAD	ASPERA
4008103	LIBRE DE PARTICULAS EXTRAÑAS, SIN GRIETAS	DULCE	ROSA	CERESA	SIN HUMEDAD	ASPERA
	LIBRE DE PARTICULAS EXTRAÑAS, SIN GRIETAS	CÍTRICO	NARANJA	NARANJA	SIN HUMEDAD	ASPERA
	LIBRE DE PARTICULAS EXTRAÑAS, SIN GRIETAS	CÍTRICO	AMARILLA	PIÑA	SIN HUMEDAD	ASPERA

4.5.2. Forma y tamaño de las tabletas de ácido ascórbico:

TABLA 4.5.2.1. Forma de tabletas Bayer y similares.

MARCA	NO DE LOTE	FORMA
SIMILARES	4008115	REDONDAS, SIN RANURAS, LETRAS Y LOGOTIPOS
	4008103	REDONDAS, SIN RANURAS, LETRAS Y LOGOTIPOS
BAYER	9111609	REDONDAS, SIN RANURAS, LOGOTIPO BAYER, MARCA C
	9111209	REDONDAS, SIN RANURAS, LOGOTIPO BAYER, MARCA C

Tabla 4.5.2.2. Tamaño de las tabletas Bayer y Similares.

Tabletas Similares	LOTE:4008115		LOTE: 4008103	
	ALTURA	DIAMETRO	ALTURA	DIAMETRO
	0.53	1.55	0.55	1.56
	0.53	1.54	0.54	1.56
	0.52	1.55	0.54	1.56
	0.54	1.56	0.55	1.55
	0.54	1.56	0.54	1.56
	0.54	1.57	0.54	1.56
	0.54	1.58	0.54	1.57
	0.54	1.58	0.53	1.56
	0.54	1.55	0.54	1.55
	0.53	1.56	0.54	1.56
Tabletas Bayer	LOTE:09111609		LOTE: 09111209	
	ALTURA	DIAMETRO	ALTURA	DIAMETRO
	0.35	1.03	0.35	1.00
	0.35	1.00	0.35	1.00
	0.35	1.00	0.36	1.01
	0.34	1.00	0.35	1.01
	0.35	1.00	0.36	1.01
	0.35	1.02	0.35	1.00
	0.35	1.01	0.36	1.00
	3.35	1.01	0.36	1.01
	0.35	1.02	0.35	1.01
	0.35	1.01	0.35	1.01

4.5.3. Fragilidad o Friabilidad.

Tabla 4.5.3. % de fragilidad de tabletas Bayer y Similares.

MARCA	No. DE LOTE	PESO INICIAL	PESO FINAL	% DE FRAGILIDAD
SIMILARES	4008103	13.9842	13.9153	0.4927
	4008115	13.9694	13.9291	0.2885
BAYER	9111209	4.9582	4.9443	0.2804
	9111609	4.9516	4.9416	0.2020

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES

5.1. Conclusiones específicas:

En el presente capítulo se describen las conclusiones que se obtuvieron del estudio la foto-degradación de las tabletas de ácido ascórbico de dos marcas comerciales. En base a los resultados de cada una de las pruebas estadísticas y no estadísticas.

Con las tablas 4.1.1.1 y 4.1.1.2, se determina que los datos que se obtuvieron son normales, de acuerdo a la prueba estadística K-S (Kolmogorov-Smirnov).

En las tablas 4.2.1.1 a la 4.2.1.6, se corrobora el orden de reacción para la foto-degradación del ácido ascórbico en presencia de luz, adicional a eso, se calcula la constante de velocidad específica para cada caso de estudio, o sea, las distintas tabletas, mostrada dicha constante como la pendiente calculada de la ecuación de la recta obtenida para cada caso; gráficas 4.2.1.1 a la 4.2.1.6., la conclusión que nos arrojan las gráficas es que las tabletas Similares se degradan con mayor rapidez que las tabletas Bayer, este análisis se hizo con los resultados que se obtuvieron de la pendiente de la recta y con el valor del coeficiente de velocidad que se obtiene de la ecuación de la pendiente.

La tabla 4.3.1.1 demuestra que las tabletas que fueron comparadas entre marcas y condiciones iguales, pero diferente color, tienen una diferencia significativa en su valor de concentración de principio activo a condiciones iniciales del experimento, y también distintas constantes de velocidad de reacción. Mientras que en la tabla 4.3.1.2 se puede ver que las tabletas, indistintas en cuanto a la marca, condiciones y colores diversos, tiene una gran variación, y que por lo tanto la prueba estadística que se realizó para demostrar que existe una diferencia significativa entre estas es satisfactoria. Con las tablas 4.3.1.3 a la 4.3.1.5 se reporta que pocos son los casos donde hay una diferencia significativa entre tabletas de la marca Bayer en distintas condiciones, mientras que la comparación realizada entre tabletas Bayer y Similares, a condiciones iguales y diferentes nos muestra que existe diferencia en la mayoría de los casos.

La tabla 4.4.1.1, muestra que entre los grupos de tabletas Bayer que fueron comparados, la foto-degradación se lleva a cabo de forma constante, ya que con ayuda de la prueba estadística ANOVA se reporta que no hay diferencia significativa en la mayoría de los casos para las constante de velocidad comparadas, mientras tanto la tabla 4.4.1.2, donde se muestran los resultados arrojados por la prueba ANOVA para los grupos de tabletas Similares, donde se evidencia que en la mayoría de los casos, existe una diferencia significativa entre las constantes de foto-degradación del ácido ascórbico.

En las tablas 4.5.1.1 y 4.5.1.2, se reportan los resultados de las diferentes pruebas organolépticas que se realizaron a cada una de las tabletas de las marcas Bayer y Similares, el objetivo de estas pruebas fue el poder encontrar las diferencias y las características de cada una de estas, y observar si cumplen con los parámetros que se encuentran en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

5.2. Conclusión general

Se concluye con los datos obtenidos del estudio de foto-degradación, que las tabletas presentan una cinética de primer orden; con el comparativo realizado entre las tabletas Bayer y Similares, se determina que el principio activo de las tabletas Similares se degrada con mayor facilidad en presencia de luz, y que el envase que se utiliza para su protección no es el adecuado, ya que comparándolo con el envase de las tabletas Bayer, se deduce que este es más efectivo para evitar la foto-degradación del principio activo de ácido ascórbico, y que los laboratorios del medicamento innovador tiene mejor tecnología farmacéutica en cuanto a la pre-formulación, formulación y procesos de elaboración del medicamento estudiado a diferencia de los laboratorios de medicamentos genéricos, en donde es cuestionable la calidad de estos.

Por lo tanto con los datos obtenidos del estudio y la hipótesis planteada, se asevera que esta se cumple.

5.3. TRABAJO A FUTURO

A partir de los resultado obtenido en el presente estudio se recomienda estudiar otros parámetros que no fueron evaluados que influyen en la estabilidad del principio activo de las tabletas de ácido ascórbico. Pudiendo estudiar otras variables que impactan la estabilidad del principio activo, como la estabilidad en condiciones de almacenamiento en medios ácidos o básicos, exposición prolongada al medio ambiente, influencia del color de la tableta en la conservación del principio activo, etc.

Glosario

Almacenamiento, a la conservación de insumos, producto a granel y terminado en áreas con condiciones establecidas.

Aseguramiento de calidad, al conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el objeto de brindar la confianza, de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados.

Bio-disponibilidad, a la proporción del fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo.

Calidad, al cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso. La calidad de un medicamento está determinada por su identidad, pureza, contenido o potencia y cualesquiera otras propiedades químicas, físicas, biológicas o del proceso de fabricación que influyen en su aptitud para producir el efecto para el cual se destina.

Calidad de un fármaco o de un medicamento. Cumplimiento de especificaciones establecidas que garantizan la identidad, pureza, potencia y cualquier otra propiedad química, física o biológica que asegure su aptitud de uso.

Concentración, a la cantidad del fármaco presente en el medicamento expresada como peso/peso, peso/volumen o unidad de dosis/volumen.

Condiciones de almacenamiento. Las que se indican en la etiqueta del medicamento o del fármaco.

Deletéreo: significa daño, deterioro, venenoso.

Envasado, a la secuencia de operaciones por la cual una forma farmacéutica es colocada en su envase primario.

Envase primario, a los elementos del sistema contenedor-cierre que están en contacto directo con el fármaco o el medicamento.

Envase secundario (materiales de acondicionamiento), a los elementos o componentes que forman parte del empaque en el cual se comercializa el medicamento y no están en contacto directo con él.

Envase adicional, al envase de diverso material que contiene al envase secundario en cada presentación individual.

Envase colectivo, al envase que contiene una cantidad definida de envases de un sólo producto y del mismo lote.

Envase de dosis única: este va a contener una unidad de un preparado farmacéutico, destinado para el uso total o parcial en una sola administración.

Envase de dosis múltiple: es aquel que contiene una cantidad de preparado farmacéutico que es suficiente para dos o más dosis, el cual permite que se extraigan cantidades necesarias del contenido sin que exista algún cambio de la potencia, calidad y pureza de la porción remanente.

Envase bien cerrado: un envase bien cerrado protege al contenido de la contaminación con solido y líquido, de la pérdida del contenido, bajo condiciones normales de manipulación, almacenamiento y transporte y cumple con los requisitos de la prueba de transmisión de vapor de agua.

Envase hermético: Es impermeable a sólidos, líquidos y gases, en condiciones normales de manipulación, almacenamiento y transporte. Este debe de cumplir con la prueba de transmisión de vapor de aguas. Si está destinado a ser abierto más de una vez, se debe de construir de tal forma que se recobre su hermeticidad cada vez que se vuelva a cerrar.

Envase con cierre de seguridad: es aquel que está cerrado con un aditamento que muestra clara e irreversiblemente si ha sido abierto.

Envase seguro para niños: envase especial que es aplicable a medicamentos que va a ser administrados por vía oral y que tiene como función proteger a los niños de lesiones o enfermedades que resulten de la manipulación, uso o consumo indebido de medicamentos. Este tipo de envase no puede ser reciclado y se debe conservar sus propiedades de resistencia a la apertura durante todo el uso normal.

Envases resistentes a la luz: es aquel que va a proteger su contenido de los efectos de la luz por virtud de las propiedades específicas del material de que está compuesto, incluyendo cualquier recubrimiento que le haya sido aplicado.

Estabilidad. Es la capacidad de un fármaco o un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil.

Estudios de anaquel. Estudios diseñados para verificar la estabilidad del medicamento a partir de lotes de producción almacenados, en las condiciones normales o particulares establecidas.

Estudios de estabilidad. Pruebas que se efectúan a un fármaco o a un medicamento por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene.

Estudios de estabilidad acelerada. Estudios diseñados bajo condiciones exageradas de almacenamiento para incrementar la velocidad de degradación química, biológica o los cambios físicos de un fármaco o de un medicamento.

Estudios de estabilidad a largo plazo. Estudios diseñados bajo condiciones de almacenamiento controladas para evaluar las características físicas, químicas, biológicas o

microbiológicas del fármaco o del medicamento durante el periodo de reanálisis o de caducidad, respectivamente.

Etiqueta, a cualquier marbete, rótulo, marca o imagen gráfica escrita, impresa, estarcida, marcada, marcada en relieve o en hueco grabado, adherido o precintado en cualquier material susceptible a contener el medicamento incluyendo el envase mismo, en caracteres legibles e indelebles.

Fármaco: Toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento

Farmacia: El establecimiento que se dedica a la comercialización de especialidades farmacéuticas, incluyendo aquéllas que contengan estupefacientes y psicotrópicos, insumos para la salud en general y productos de perfumería, belleza y aseo.

Fecha de caducidad: a la fecha que se indica en el material de envase primario y/o secundario y que determina el periodo de vida útil del fármaco, se establece a partir de la fecha de fabricación, con base en estudios de estabilidad.

Fecha de reanálisis. Fecha en la que un fármaco o un aditivo se analizan para asegurar que sigue siendo adecuado para su uso.

Forma farmacéutica: a la mezcla de uno o más fármacos con o sin aditivos, que presentan ciertas características físicas para su adecuada dosificación, conservación y administración.

Lote, a la cantidad de un fármaco o medicamento, que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.

Masticable. Condición que se aplica usualmente a las tabletas preparadas de manera que sean fácilmente desintegradas al masticarlas para deglutirlas.

Medicamentos: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios.

Medicamento genérico intercambiable: a la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con iguales concentraciones o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables, que después de haber cumplido con las pruebas a que se refiere el Reglamento de Insumos para la Salud, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentra registrado en el Catalogo de Medicamentos Intercambiables, y se identifica con su denominación genérica.

Monografía, a la descripción científico-técnica de un fármaco, radiofármaco, aditivo, preparado farmacéutico, producto biológico, biotecnológico, hemoderivado, gas medicinal o dispositivo médico, en la que se señalan las especificaciones mínimas que debe cumplir y los métodos de prueba para la verificación de las mismas.

Muestra: A la cantidad de material cuya composición es representativa del lote que va a ser examinado.

Número de lote, a la combinación numérica o alfanumérica que identifica específicamente un lote.

Periodo de caducidad. Es el tiempo durante el cual un medicamento contenido en su envase de comercialización y conservado en las condiciones indicadas en su etiqueta permanece dentro de las especificaciones establecidas.

Producto a granel, al producto en cualquier etapa del proceso de producción antes de ser envasado.

Producto devuelto, al producto distribuido que se regresa al establecimiento.

Producto semi-terminado, al producto que se encuentra en su envase primario y que será sometido etapas posteriores para convertirse en producto terminado.

Producto terminado, al medicamento en su presentación final.

Reproceso: a someter un lote total o parcial, a una etapa previa del proceso validado de fabricación debido a fallas en las especificaciones predeterminadas.

Retrabajo: a someter un lote total o parcial a una etapa adicional al proceso de producción debido a fallas en las especificaciones predeterminadas.

Tableta o comprimido. Forma sólida que contiene el o los fármacos y aditivos, obtenida por compresión, de forma y de tamaño variable.

Vida útil. Es el intervalo de tiempo en el que un medicamento o fármaco permanece dentro de las especificaciones establecidas, bajo las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta, en el envase de comercialización.

ANEXO A

Pruebas estadísticas

A.1. Prueba de Kolmogorov- Smirnov (K-S) para dos variables independientes: Esta prueba sirve para comparar dos variables independientes y estas deben ser cuantitativas. Esta prueba es más precisa que la prueba de Pearson.

Los fundamentos de esta prueba son similares a los de la prueba aplicable para una sola muestra. En el caso de dos variables independientes, la prueba pretende comprobar si las distribuciones poblacionales de las dos variables son iguales o distintas. La prueba de dos colas es sensible a diferencias en tendencia central, dispersión y colocación.

La hipótesis puede representarse de la siguiente manera.

H_0 Las distribuciones son iguales.

$H1$ Las distribuciones son distintas.

α nivel de significancia

El estadístico de contraste es D , que es la máxima diferencia entre las frecuencias relativas acumulativas calculadas para cada valor. El parámetro D se puede calcular mediante la siguiente expresión:

$$D = \text{Máx}[F_1(x) - F_2(x)]$$

Donde F_1 es la frecuencia relativa acumulada de valores de primera muestra, que son iguales o menor a que x , F_2 es la proporción de valores de la segunda muestra que son iguales o menores que x . la diferencia anterior se calcula para todos los valores y el valor de la diferencia máxima es el parámetro D .

Cuando las dos muestras son mayores que 40 casos, se puede utilizar el siguiente estadístico para resolver el contraste de hipótesis:

$$\chi^2 = 4D^2 \left(\frac{n_1 n_2}{n_1 + n_2} \right)$$

Este estadístico sigue una distribución Chi-cuadrada con 2 grados de libertad.

Se utiliza también la denominación Z de Kolmogorov-Smirnov, que se calcula mediante la siguiente ecuación.

$$Z_{K-S} = \text{Máx}|D| \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}}$$

La Z_{K-S} se distribuye según una normal tipificada.^[47-48]

A.2.Prueba t-Student:

Esta prueba estadística, nos ayuda a estimar la significación cuando se comparan resultados promedio de dos grupos o tratamientos (prueba t para dos muestras) o cuando se comparan resultados promedio respecto de algún valor hipotético (prueba t para una muestra).

A.2.1 Contraste para dos grupos

Dos grupos independientes:

La prueba t de Student para dos muestras o grupos independientes permite contrastar la hipótesis de igualdad de medias entre dos poblaciones independientes, a partir de las medias obtenidas en una muestra aleatoria extraída de cada una de ellas. Esta prueba asume que en ambas poblaciones la distribución normal de la variable contrastada, por lo que dicho supuesto debe ser confirmado antes de proceder con el contraste. No obstante, con tamaños muestrales grandes y aproximadamente iguales, la violación de este supuesto no tiene consecuencias relevantes sobre las conclusiones del contraste.

El primer paso consiste en plantear alguna de las siguientes hipótesis:

$$\text{Bilateral } H_0: \mu_1 = \mu_2; H_1: \mu_1 \neq \mu_2$$

$$\text{Unilaterales: } H_0: \mu_1 \geq \mu_2; H_1: \mu_1 < \mu_2$$

$$H_0: \mu_1 \leq \mu_2; H_1: \mu_1 > \mu_2$$

El estadístico de contraste se basa en la tipificación de la diferencia observada entre las medias muestrales:

$$T = \frac{(\overline{X}_1 - \overline{X}_2) - (\mu_1 - \mu_2)}{\hat{\sigma}_{\overline{x}_1 - \overline{x}_2}}$$

No obstante, presenta dos versiones que difieren en la forma de estimar el error típico de la diferencia de medias ($\hat{\sigma}_{\overline{x}_1 - \overline{x}_2}$): la primera de ellas asume que las varianzas de ambas poblacionales en la variable dependiente son iguales, mientras que la segunda versión asume que son diferentes.

Asumiendo varianzas iguales ($\sigma_1^2 = \sigma_2^2$)

En el caso de que las varianzas sean iguales sólo será necesario estimar un parámetro σ^2 a partir de las varianzas muestrales S_1^2 y S_2^2 . De esta forma, la estimación de ($\hat{\sigma}_{\overline{x}_1 - \overline{x}_2}$) queda como se muestra en el denominador del estadístico de contraste T para varianzas iguales:

$$T = \frac{(\overline{X}_1 - \overline{X}_2)}{\sqrt{\frac{(n_1-1)S_1^2 + (n_2-1)S_2^2}{n_1+n_2-2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}$$

Este estadístico se distribuye según el modelo de probabilidad t de Student con n_1+n_2-2 grados de libertad.

Puesto que conocemos la distribución t de Student, podremos conocer automáticamente la probabilidad asociada a cualquier valor de T con los grados de libertad correspondientes. Cuando esa probabilidad sea menor que el nivel de significación seleccionada (habitualmente $\alpha=0.05$), no habrá evidencia suficiente para sostener H_0 o, lo que es lo mismo, la probabilidad de que las medias poblacionales sean iguales es extremadamente baja (inferior a 0.05).

Asumiendo varianzas diferentes ($\sigma_1^2 \neq \sigma_2^2$)

Si no se puede asumir la igualdad de varianzas poblacionales, entonces el error típico de la diferencia de medias ($\hat{\sigma}_{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}$) viene expresado por el denominador del estadístico de contraste T' para varianzas desiguales:

$$T' = \frac{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)}{\sqrt{S_1^2/n_1 + S_2^2/n_2}}$$

Este estadístico se distribuye igualmente según el modelo de probabilidad t de Student, pero con grados de libertad calculados según las fórmulas de Welch.

$$gl' = \frac{\left(\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}\right)}{\frac{(S_1^2/n_1)^2}{n_1-1} + \frac{(S_2^2/n_2)^2}{n_2-1}}$$

La interpretación de esta prueba es la misma que en la anterior.^[48]

A.3.Prueba de análisis de varianza (ANOVA):

Es un análisis de varianza, la idea básica es expresar una medida de la variación total de un conjunto de datos como una suma de términos, que se puede atribuir a fuentes o causas específicas de variación; en su forma más simple, se aplica a experimentos que se planifican como diseños completamente aleatorios.^[49]

Teóricamente es posible dividir la variabilidad que se estudia en dos partes: la variabilidad que es producida por el factor en cuestión y la que se produce por los factores restantes que entran en juego, ya sean: conocidos o no, controlables o no; conocidos como error experimental.

La variación observada en la respuesta se asume que es debida al efecto de las variables, pero también se asume que existen ciertos errores aleatorios que son independientes, que explican la variación residual. Por lo tanto dicho error, sigue una distribución normal con media 0 y varianza constante.

Cuando hay una sola variable que proporciona condiciones experimentales distintas, el análisis recibe el nombre de ANOVA de un factor, llamado unifactorial, empleado para estudiar el efecto de un cierto factor sobre las muestras tomadas, y si se aplica a sólo dos

muestras coincide con el modelo de t de student, es decir, este modelo se considera como un caso particular de ANOVA.

En este procedimiento se establece la hipótesis nula (H_0), la cual indica que no existe variación significativa entre los grupos o poblaciones y la hipótesis alternativa (H_a) que indica que al menos una de las medias es diferente. Para ello se calcula el estadístico f que compara la variación entre los grupos con la variación dentro de los grupos. Este modelo se aplica en casos donde se cumplan las siguientes suposiciones:

- Las varianzas de los grupos son iguales, homogeneidad de varianza.
- Distribución normal de los errores.
- Las observaciones deben ser independientes, aleatorias y provenir de una distribución normal.

Si las suposiciones no se cumplen, los resultados del análisis pueden ser inexactos.

Suponiendo que las medias de los grupos son iguales, la variación entre los grupos es comparable a la variación entre los individuos, si la primera es mucho mayor que la segunda, puede indicar que las medias en realidad no son iguales. El objetivo principal del ANOVA es contrastar si existen diferencias entre las distintas medias de los niveles de las variables.

Este modelo se basa en la comparación de la suma de cuadrados entre grupos y dentro de los grupos, ambas sumas son estimaciones independientes de la variabilidad global, de manera que si el cociente entre la primera y la segunda es grande, se tendrá mayor probabilidad de rechazar la hipótesis nula.

$$SCE = \sum_{j=1}^r n_j (\bar{X}_j - \bar{X} \dots)^2$$

SCE = suma de cuadrados entre grupos.

r = número de grupos

n_j = número de individuos en cada grupo.

$\bar{X}_j$ = media de cada grupo.

$\bar{X} \dots$ = media global.

$$SCD = \sum_{j=1}^r \sum_{i=1}^{n_j} (X_{ij} - \bar{X}_j)^2 = \sum_{j=1}^r \sum_{i=1}^{n_j} X_{ij}^2 - \sum_{j=1}^r n_j \bar{X}_j^2$$

SCD = suma de cuadrados dentro de grupos.

$$SCT = \sum_{j=1}^r \sum_{i=1}^{n_j} (X_{ij} - \bar{X})^2$$

SCT = suma de cuadrados total.

Se puede demostrar que $SCT = SCE + SCD$ es decir, la variabilidad de los datos se expresa como la suma de la variabilidad debida a los grupos o variabilidad explicada más la variabilidad dentro de los grupos o variabilidad no explicada.

Es necesario calcular los grados de libertad de la siguiente manera:

Grados de libertad entre grupos: $r - 1$.

Grados de libertad dentro de los grupos: $n - r$.

Grados de libertad total: $n - 1$.

Para calcular los cuadrados medios se utilizan las siguientes fórmulas:

$$CME = \frac{SCE}{GLE}$$

$$CMD = \frac{SCD}{GLD}$$

CME = cuadrado medio entre grupos.

CMD = cuadrado medio dentro de los grupos.^[50]

REFERENCIAS

1. Christopher K. Mathews; Et. Al., *Bioquímica*. Tercera edición, editorial. S.A. Pearson Educación. 2002, Madrid.
2. Gennaro, A.R., *Remiton Farmacia tomo I*, ed. M. panamericana. Vol. 1. 2003, Buenos Aires.
3. "Importancia de los Estudios de Estabilidad en Fármacos". [En línea]: http://www.quiminet.com/ar9/ar_vcdvcdAAassaad-importancia-de-los-estudios-de-estabilidad-en-farmacos.htm. (Consultado el 30 de junio del 2011)
4. Such Díaz A.; Et. Al. *Estabilida de Vitaminas en Nutrición Parantera*. 2009; [En línea]: <http://www.nutricionhospitalaria.com/mostrarfile.asp?ID=4222>. (Consultado el 30 de junio de 2011)
5. Bovaira García Ma. José; Et. Al. *Conservación de Medicamentos Termolábiles*. 2004; [En línea]: <http://www.sefh.es/pdfs/ConservacionDeMedicamentos.pdf>. (08 de noviembre de 2011)
6. H.E., A. *Cinética Química Básica y Mecanismos de Reacción*. 2002; Tercera edición [En línea]: http://books.google.com.mx/books?id=BuNak7V4dhQC&pg=PA591&dq=reaccion+de+primer+orden&hl=es&sa=X&ei=ZzI_T5CMMcSW2AW81oWHCA&ved=0CE8Q6AEwBg#v=onepage&q=reaccion%20de%20primer%20orden&f=false. (Consultado el 23 de julio de 2011)
7. Ángel, D.R.M. *Química: La ciencia Básica*. 2006; Primera edición: [En línea]: http://books.google.com.mx/books?id=BuNak7V4dhQC&pg=PA591&dq=reaccion+de+primer+orden&hl=es&sa=X&ei=ZzI_T5CMMcSW2AW81oWHCA&ved=0CE8Q6AEwBg#v=onepage&q=reaccion%20de%20primer%20orden&f=false. (08 de febrero de 2012)
8. Fonseca González Lidiette ; Et. Al. *Cinética Química: aplicada a los procesos de descomposicion de los fármacos: conceptos básicos de estabilidad de medicamentos*. 2004; Primera: [En línea]: <http://books.google.com/books?id=-> (Consultado el 18 de mayo de 2011) [0cEJMm9g2cC&pg=PA1&dq=cinetica+quimica&hl=es&ei=WQe2TcsqevSAc3vhfYP&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=4&ved=0CD8Q6AEwAw#v=onepage&q=f=false](http://books.google.com/books?id=-0cEJMm9g2cC&pg=PA1&dq=cinetica+quimica&hl=es&ei=WQe2TcsqevSAc3vhfYP&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=4&ved=0CD8Q6AEwAw#v=onepage&q=f=false). (Consultado 22 de octubre de 2011)
9. Voet Donald; Et Al. *Bioquímica*. 2006; Tercera: [En línea]: http://books.google.com.mx/books?id=r5bedH_aST0C&pg=PA489&dq=reaccion+de+primer+orden&hl=es&sa=X&ei=zj4_T9bzK-ri2AWK88WdCA&ved=0CFgQ6AEwBw#v=onepage&q=reaccion%20de%20primer%20orden&f=false. (04 de febrero de 2012)
10. Morales Ortiz José Vicente ; Et Al. *Física y Química Volumen III*. 2003; Primera: [En línea]: http://books.google.com.mx/books?id=qx7Tw_7XxM4C&pg=PA304&dq=reacciones+de+cero+orden&hl=es&ei=xbZJTvLILOrKsQK7zNHqCA&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CCgQ6AEwADgK#v=onepage&q=reacciones%20de%20cero%20orden&f=false

11. Aulton, M.E. *Farmacia: La Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas*. Segunda [En línea]: http://books.google.com.mx/books?id=r5k1fvgCi7IC&pg=PA16&dq=CINETICA+QUIMICA&hl=es&source=gb_s_toc_r&cad=4#v=onepage&q&f=false. (8 de marzo de 2011)
12. Sogorb Sánchez Miguel Ángel; Et Al. *Técnicas Analíticas de Contaminantes Químicos: Aplicaciones Toxicológicas, Medioambientales y Alimentarias*. 2004; Primera: [En línea]: http://books.google.com.mx/books?id=Q1nbZ47NXfK&pg=PA67&dq=introduccion+a+las+tecnicas+espectroscopicas&hl=es&ei=_EK6TYntlajs0gGa-LCFAQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CCUQ6AEwAA#v=onepage&q&f=false. (09 de julio de 2011)
13. Douglas A. Skoog; Et Al., *Química Analítica*. Séptima ed, ed. McGraw-Hill. 2001, México.
14. "Física básica I". [En línea]: http://www.google.com.mx/imgres?q=Representaci%C3%B3n+gráfica+del+espectro+electromagn%C3%A9tico&start=43&num=10&um=1&hl=es&client=firefox-a&rls=org.mozilla:es-ES:official&biw=1280&bih=580&tbm=isch&tbnid=_FZ616KYINEFyM:&imgrefurl=http://agaudi.wordpress.com/2008/06/05/&docid=HpFiQU0kylP6pM&imgurl=http://agaudi.files.wordpress.com/2008/06/800px-electromagnetic_spectrum-essvg.png&w=800&h=245&ei=DVU_T6yMGdPo2gWC5fCqCA&zoom=1&iact=rc&dur=193&sig=108879447649785551546&sqi=2&page=3&tbnh=51&tbnw=168&ndsp=26&ved=0CGkQrQMwGDgT&tx=108&ty=44. (Consultaod el 25 de noviembre de 2011)
15. "Guía Técnica sobre trazabilidad e incertidumbre en las mediciones analíticas que emplean la técnica de espectrofotometría de ultravioleta-visible". 2004-06-28; [En línea]: <http://www.simet.gob.mx/Guas%20Tcnicas/ANALITICA%20%20UV-VIS.pdf> (Consultado el 7 de febrero de 2011).
16. Skoog Douglas A.; Et Al., *Principios de Analisis Instrumental*. Quinta ed, ed. McGraw-Hill.
17. Humberto, G.P., *Calidad total y productividad*. Segunda ed, ed. McGraw-Hill. 2008, México.
18. Juan Manuel Izar Landeta, J.H.G.O. *Las 7 Herramientas Básicas de la Calidad*. 2004; [En línea]: http://books.google.com.mx/books?id=aYph1uB1USEC&pg=PA25&dq=gurus+de+la+calidad&hl=es&ei=rV7ZTd35GIXagAfJ06xY&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=2&ved=0CCoQ6AEwAQ#v=onepage&q&f=false. (Consultado el 31 de mayo de 2011)
19. Edgardo, E. *Análisis y Mejoramiento de la Calidad*. 2006; Primera [En línea]: <http://books.google.com/books?id=x1EfoSHWMowC&printsec=frontcover&dq=analisis+y+mejoramiento+de+la+calida&client=firefox-a&hl=es&cd=1#v=onepage&q&f=false>. (Consultado el 17 de agosto de 2011)
20. Salud, S.d., *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. Séptima ed. Vol. I. 2000, México.
21. Gerardo, A.V. *Vademecum de envases y embalajes*. 2009; [En línea]: <http://es.scribd.com/doc/17103128/Vademecum-de-Envases-y-Transporte>.

22. "Iniciativas del sector farmacéutico en la prevención de residuos de envases". [En línea]: http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma_1158.pdf. (consultado 08 de junio de 2011)
23. *Real Farmacopea Española*. "Envases"
Segunda: [En línea]: <http://www.ugr.es/~adolfin/asignaturas/envases.pdf>.
24. Augusto, V.S.G. *Vademécum de envases y embalajes*. 2009; [En línea]: <http://es.scribd.com/doc/17103128/Vademecum-de-Envases-y-Transporte>.
25. *Guidelines on packaging for pharmaceutical products*. [En línea]: http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm_2k8/src/prods/49729.htm.
26. Cabrera Navarro Lorena; Et Al., *Manual Teórico-Práctico de Desarrollo Farmacéutico*, in *Farmacia*. 2007, Universidad Michoacana de San Nicolas de Hidalgo.
27. Villagómez, C.P.H.B.y.G.F. *Manual para el tratamiento y disposición final de medicamentos y fármacos caducos*. [En línea]: <http://www.bvsde.paho.org/bvsarp/e/fulltext/farmacos/farmacos.pdf>.
28. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*
2010; Novena [En línea]: http://www.farmacopea.org.mx/publicaciones/Demo2oSupleFEUM9ed_sav.pdf.
29. *Real Farmacopea Española*. Formas Farmacéuticas 2 da ed.: [En línea]: <http://www.ugr.es/~adolfin/asignaturas/formasfarmaceuticasRFE.pdf> (Consultado el 24 de agosto del 2011)
30. Manzano Yescas Oscar Arturo, E.A. "*Formas Farmacéuticas Solidad*". Grupo GylA, S.A. de C.V.; [En línea]: <http://www.gylsa.com.mx/pdf/4.pdf>.
31. Hernández Herrero Gonzalo; Et Al. *Tratado de medicina farmacéutica*. 2010; [En línea]: http://books.google.com.mx/books?id=pmjl6putQMYC&pg=PA108&dq=estabilidad+de+comprimidos&hl=es&sa=X&ei=9eRBT5P_GMmQ2QXstGhCA&ved=0CFUQ6AEwBw#v=onepage&q=estabilidad%20de%20comprimidos&f=false.
32. Cabrera Navarro Lorena; Et Al., *Manual Teórico-Practoco de Control de Calidad de Medicamentos* Marzo 2009.
33. Edgar, P.F. *Control de Calidad de Formas Farmacéuticas Solidas*. [En línea]: <http://es.calameo.com/read/00025658657a448e76188>. (Consultado el 24 de agosto del 2011)
34. *Vademecum, Ácido Ascórbico*. [En línea]: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a017.htm>. (consultado 23 de noviembre de 2011)
35. Raymund, E.K., *Enciclopedia de tecnología química* Primera ed, ed. Hispano-americana. Vol. II.
36. Murillo Patilla Angela; Et. Al. *Estudio Analítico de un Principio Activo Farmacéutico en un Proceso Industrial*. Química 2005; [En línea]: http://upcommons.upc.edu/pfc/bitstream/2099.1/6213/4/03_Mem%C3%B2ria.pdf. (Consultado 11 de noviembre de 2011)
37. Claude, F. *Enología: fundamentos científicos y Tecnológicos*. 2003; Segunda: [En línea]: http://books.google.com.mx/books?id=Zv36fLGFMbAC&pg=PA44&lpg=PA44&dq=nomenclatura+de+la+iupac+de+acido+ascorbico&source=bl&ots=OpmzJ2KYRa&sig=DBV_zn1xCyqgTK_60Y6

- WvBL4o&hl=es&ei=yfaTI_KL4bCsAO7uMSDCA&sa=X&oi=book_resul#v=onepage&q&f=false (consultado el 09 de noviembre de 2010).
38. Moret de González, Y. *Vitamina C: influencia que ejerce en la cicatrizacion y alteracion de la cavidad bucal*. 1997; [En línea]: <http://books.google.com.mx/books?id=SMkZ1A0GdTgC&printsec=frontcover&dq=vitamina+c&hl=es&sa=X&ei=76E8T7LFD8mk2gWEvN22CA&ved=0CDEQ6AEwAA#v=onepage&q=vitamina%20c&f=false>. (Consultado el 17 de febrero de 2011)
39. Illera Martinen Mariano; Et Al. *Vitaminas y minerales*. 2000, Noviembre; Primera [En línea]: http://books.google.com.mx/books?id=naHaEunuZkQC&pg=PA70&dq=acido+ascorbico+propiedad&hl=es&ei=U6RITJrfBIH_8AbG2tCjDg&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=6&ved=0CD8Q6AEwBTgU#v=onepage&q&f=false. (Consultado 02 de febrero de 2011)
40. S. Goodman Louis; Et Al., *Las bases Farmacologicas de la Terapeutica Goodman y Gilman*. Novena ed. ed, ed. M.-H. interamericana.
41. Xammar Oro Juan R; Et. Al. *Acción Farmacológica, Biofisicoquimica y Estructura Dinamica de la Vitamina C*. [En línea]: http://www.latamjpharm.org/trabajos/25/1/LAJOP_25_1_6_1_508R9MF3CR.pdf. (Consultado el 17 de marzo de 2011)
42. *Ley General de Salud*. [En línea]: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/legis/lgs/index-indice.htm>. (Consultado 01 de abril de 2011)
43. *NOM-073-SSA1-2005-Estabilidad de fármacos y medicamentos.*; [En línea]: <http://bibliotecas.salud.gob.mx/gsd/collect/nomssa/index/assoc/HASH51e8.dir/doc.pdf>. (Consultado 01 de abril 2011)
44. *NOM-059-SSA1-1993- Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricacion de medicamentos*. [En línea]: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/059ssa13.html> (Consultado 28 de marzo de 2011)
45. *NOM-164-SSA-1998-Buenas prácticas de fabricación para fármacos*. [En línea]: <http://bibliotecas.salud.gob.mx/gsd/collect/nomssa/index/assoc/HASHcbe9.dir/doc.pdf>. (Consultado 25 de marzo de 2011)
46. Rafael, Á.C. *Estadística multivariante y no paramétrica con SPSS: Aplicación a las ciencias de la salud*. 1995; [En línea]: <http://books.google.com.mx/books?id=GxhpROT-HB0C&pg=PA305&dq=pruebas+estadistica+no+parametricas&hl=es&sa=X&ei=yzdDT8PTIKea2AW78cSuCA&ved=0CD0Q6AEwAg#v=onepage&q=pruebas%20estadistica%20no%20parametricas&f=false>. (consultado 19 de febrero 2012)
47. Rafael, Á.C. *Estadística Aplicada a las Ciencias de la Salud*. 2007; [En línea]: <http://books.google.com.mx/books?id=V2ZosgPYI0kC&printsec=frontcover&hl=es#v=onepage&q&f=false> (Consultado 19 de febrero 2012)

-
48. Rial Boubeta Antonio ; Et Al. *Estadística Práctica para la Investigación en Ciencias de la Salud*. 2008; Primera [En línea]: http://books.google.com.mx/books?id=5KdXV7lxHIEC&pg=PA88&dq=prueba+k-s&hl=es&ei=k6rITbatJ4Tc0QHQ9_2aCQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=6&ved=0CD0Q6AEwBTgK#v=onepage&q=prueba%20k-s&f=false. (Consultado el 15 de mayo de 2011)
49. E. Freund John , E.A. *Estadística Elemental*. Octava [En línea]: <http://books.google.com.mx/books?id=iBJstvwFrYC&pg=PA384&dq=analisis+de+varianza&hl=es&sa=X&ei=rhwTT4nDJuj5sQLm64HxAw&ved=0CEsQ6AEwBA#v=onepage&q=analisis%20de%20varianza&f=false>. (Consultado el 15 de enero de 2012)
50. Manuel, C.A.V., *Validación del sistema de diluciones de un filtro solar físico de dióxido de titanio*. 2010, Universidad Michoacana de San Nicolas de Hidalgo: Morelia, Michoacán.