



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Desarrollo de una Práctica de Estabilidad de Medicamentos para el Curso de Tecnología y Control de Medicamentos II (Farmacia IV) de la Carrera de Químico Farmacobiólogo.

(DETERMINACION DEL PH DE MAXIMA ESTABILIDAD PARA EL ACIDO ACETILSALICILICO EN SOLUCION ACUOSA A TEMPERATURAS DE 25 Y 50 °C).

TESIS PROFESIONAL
que para obtener el Título de
QUIMICO FARMACOBIOLOGO
presenta

Leticia Robles Trejo

Asesor: Dra. Silvia Romano Moreno

SAN LUIS POTOSI, S. L. P.

FEBRERO DE 1994

T

RM319

R6

C.1



1080077127

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

**DESARROLLO DE UNA PRACTICA DE ESTABILIDAD DE
MEDICAMENTOS PARA EL CURSO DE TECNOLOGIA Y CONTROL DE
MEDICAMENTOS II (FARMACIA IV) DE LA CARRERA DE QUIMICO
FARMACOBIOLOGO**

**(DETERMINACION DEL pH DE MAXIMA ESTABILIDAD
PARA EL ACIDO ACETILSALICILICO EN SOLUCION
ACUOSA A TEMPERATURAS DE 25 Y 50 °C).**

TESIS PROFESIONAL

que para obtener el título de

QUIMICO FARMACOBIOLOGO

presenta

LETICIA ROBLES TREJO

T
RM319
R6



JURADO ASIGNADO:

**M.C. José Ismael Acosta Rodríguez.
Q.F.B. Lilia Esperanza Fragoso Morales.
Q.F.B. María Blanca Ortiz Saldivar**

ESTE TRABAJO SE DESARROLLO EN:

**LABORATORIO DE FARMACIA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI.**

Tesista: Leticia Robles Trejo.

Asesor: Dra. Silvia Romano Moreno.

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS:

Por que me ha permitido realizar una de las metas propuestas que es mi profesión, espero que en todo este tiempo de enseñanzas repercuta en mi vida haciendo de esta ilusión una realización verdadera.

A MIS PADRES:

Por que me han dado lo más preciado en este mundo que es la vida signo de fuerza y vitalidad para seguir adelante día con día; por el esfuerzo que realizaron, el apoyo el amor incondicional.

A MIS HERMANOS:

Por la paciencia que me han tenido y su amor verdadero.

A MI ASESOR:

Por su enseñanza y la oportunidad que me dio para realizar este trabajo.

A MIS MAESTROS:

Por haberme transmitido sus conocimientos en mi formación profesional.

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS:

Por su amistad y ayuda que me brindaron en esta etapa de mi vida.

INDICE

	<u>Página</u>
<i>RESUMEN.</i>	1
<i>INTRODUCCION</i>	
Antecedentes y Justificación	2
<i>GENERALIDADES</i>	
CAPITULO 1. Estabilidad de Medicamentos	5
1.1. Perspectiva histórica.	5
1.2. Conceptos Generales de Estabilidad.	7
1.2.1. Plazo de Validez .	7
1.3 Factores que Influyen en la Estabilidad de Medicamentos .	8
1.3.1. Incompatibilidades .	9
1.3.2. Desarrollo Microbiano.	9
1.3.3. Humedad	10
1.3.4. Temperatura	11
1.3.5. Oxígeno y otros Gases Atmosféricos	12
1.3.6. Luz	12
1.3.7. El Transporte	13
1.3.8. El Envase Comercial	13
1.4. Influencia del pH en la Estabilidad de Medicamentos	14
1.4.1. Introducción	14
1.4.2. Catálisis Específica Acido-Base	15
Capítulo 2. Vías de Degradación Química de Medicamentos.	22
2.1. Introducción	22
2.2. Hidrólisis	22
2.3. Oxidación	26
2.4. Fotólisis	27

2.5. Racemización	28
2.6. Descarboxilación	28
2.7. Polimerización	28
2.8. Descomposición Enzimática	29
2.9. Reacción de Maillard	29
Capítulo 3. Monografía del Ácido Acetilsalicílico	30
3.1. Historia	32
3.2. Preparación	32
3.3. Propiedades Físicas y Químicas	32
3.3.1. Descripción	32
3.3.2. Solubilidad	33
3.4. Propiedades Farmacológicas	34
3.5. Farmacocinética	34
3.5.1. Absorción	34
3.5.2. Distribución	34
3.5.3. Biotransformación y Excreción	35
3.6. Efectos Secundarios	35
3.7. Formas de Dosificación	36
3.8. Dosis	36
3.9. Estudio Cinético	36
<i>OBJETIVO</i>	41
<i>METODOLOGIA</i>	
Capítulo 4. Parte Experimental	42
4.1. Material, Equipo y Reactivos	43
4.1.1. Material	43
4.1.2. Equipo	44
4.1.3. Reactivos	44
4.2. Preparación de Soluciones	45
4.3. Metodología	47
4.3.1. Estudio de compatibilidad del ácido acetilsalicílico con diversos sistemas reguladores de pH.	48

4.3.2. Elección de los sistemas reguladores de pH a ser utilizados en el estudio de estabilidad del ácido acetilsalicílico.	49
4.3.3. Validación del método analítico para la determinación de ácido salicílico en cada uno de los medios reguladores de pH seleccionados	49
4.3.4. Desarrollo de estudio de estabilidad del ácido acetilsalicílico en solución acuosa en función del pH a temperatura de 25 °C.	52
4.3.5. Desarrollo de estudio de estabilidad del ácido acetilsalicílico en solución acuosa en función del pH A temperatura de 50 °C.	56
4.4. Resultados y Observaciones	59
4.4.1. Estudio de compatibilidad del ácido acetilsalicílico con diversos sistemas reguladores de pH.	59.
4.4.2. Elección de los sistemas reguladores de pH a ser utilizados en el estudio de estabilidad del ácido acetilsalicílico.	60
4.4.3. Validación del método analítico para la determinación de ácido salicílico en cada uno de los medios amortiguadores seleccionados.	61
4.4.4. Desarrollo de estudio de estabilidad del ácido acetilsalicílico en solución acuosa en función del pH a temperatura de 25 °C.	74
4.4.5. Desarrollo de estudio de estabilidad del ácido acetilsalicílico en solución acuosa en función del pH a temperatura de 50 °C.	111
<i>DISCUSION DE RESULTADOS.</i>	149
<i>CONCLUSIONES.</i>	157
<i>BIBLIOGRAFIA.</i>	159
<i>APENDICE.</i>	161

RESUMEN

En el año de 1992 el Consejo Técnico Consultivo de la Facultad de Ciencias Químicas aprobó la propuesta para reestructurar los contenidos programáticos de las asignaturas de Farmacia III y Farmacia IV (Tecnología y Control de Medicamentos I y II). Así, se incluyó por primera vez en esta Facultad el tema de Estabilidad de Medicamentos, por lo que es muy importante establecer un protocolo para que los alumnos de Octavo Semestre de la carrera de Químico Farmacobiólogo realicen una práctica sobre dicho tema.

Este trabajo tiene como objetivo establecer las condiciones adecuadas para el desarrollo experimental de la determinación del pH de máxima estabilidad para el Acido Acetilsalicílico en solución acuosa a temperaturas de 25°C y 50°C.

Se realizó la selección de los agentes reguladores de pH compatibles con la Aspirina para el desarrollo del estudio de estabilidad, la validación del método analítico para la determinación del ácido salicílico como producto de la hidrólisis del ácido acetilsalicílico, el cálculo de las constantes de velocidad de degradación del fármaco (K) para valores de pH de 1, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11 y 13 y temperaturas de 25°C y 50°C

El pH de máxima estabilidad de la Aspirina es de 2.5 para las dos temperaturas estudiadas, observándose que la velocidad de hidrólisis del principio activo se incrementa considerablemente conforme aumenta la temperatura.

INTRODUCCION

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACION

Como resultado del trabajo realizado en el programa de Revisión Curricular de la carrera de Químico Farmacobiólogo (Q.F.B.) en el que se incluye el análisis del perfil del Q.F.B. y de las encuestas de egresados y empleadores, surgió la necesidad de reformar profundamente la estructuración general del Plan de Estudios y actualizar los contenidos programáticos de las diferentes asignaturas.

Bajo este contexto los profesores e investigadores del Area Farmacéutica han integrado una Academia de Farmacia la cual ha revisado y estructurado los programas teóricos y prácticos de las diversas asignaturas de dicha Area incluidas en el Nuevo Plan de Estudios de la carrera de Q.F.B. El Consejo Técnico Consultivo de la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP aprobó la propuesta de integrar las asignaturas de Tecnología Farmacéutica y Control de Medicamentos en dos cursos denominados Tecnología y Control de Medicamentos I y II.

En el Nuevo Programa de la asignatura de Farmacia IV (Tecnología y Control de Medicamentos II) se incluyó por primera vez en esta Facultad el tema de Estabilidad de Medicamentos y ha sido necesario establecer la metodología para que los alumnos del 8o. Semestre de la carrera de Q.F.B. desarrollen una práctica sobre dicho tema en una formulación líquida.

El uso de formas farmacéuticas orales líquidas se justifica por su fácil administración, un fármaco en solución presenta la ventaja de que es más fácilmente absorbido puesto que se elimina la etapa de disolución del principio activo. La formulación de fármacos en solución por otra parte, presenta problemas de estabilidad pues estos contienen grupos funcionales lábiles con son: ester, amida, lactamas, etc., que se hidrolizan fácilmente en agua, en presencia de iones hidronio o iones oxhidrilo (Catálisis específica ácido-base)

La magnitud de la velocidad de este tipo de hidrólisis varia con el pH y la temperatura.

El Acido acetilsalicílico es un analgésico de uso frecuente y de fácil adquisición en los medios universitarios. En base a esto, se planteó la posibilidad de establecer un protocolo para realizar varias sesiones prácticas en las cuales el alumno analizara el efecto que tienen el pH y la temperatura en la estabilidad de soluciones acuosas de Aspirina.

CAPITULO 1

ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

1.1. PERSPECTIVA HISTORICA (5).

El término "estabilidad" aplicado a un medicamento se refiere a la capacidad de éste para mantener sus características originales. Mientras el boticario preparó sus remedios en la botica para consumo inmediato o a muy corto plazo, poco tuvo que preocuparle la estabilidad de los preparados a través del tiempo; bajo la supervisión del médico o sin ella, le bastaba prestar atención a las modificaciones organolépticas macroscópicas, eventualmente presentadas por sus mezclas, casi exclusivamente durante el tiempo mismo de la preparación. Así clasificaba como "incompatibles" a sustancias cuya concurrencia en una misma fórmula no era recomendable o posible (mentol-alcanfor, fenol-cloruro férrico, etc.). Evidentemente, las incompatibilidades fisicoquímicas constituyeron los primeros problemas de estabilidad o de estabilización de medicamentos.

Cuando el boticario estuvo ya más organizado y empezó a preparar colectivamente mayores cantidades de medicamentos arraigados en la terapéutica clásica de la época, fraccionaba las preparaciones al despacharlas atendiendo la orden del médico, ya fuera ésta oral o escrita; este proceder implicaba almacenar parte de sus medicinas durante un período de tiempo mayor o menor y, consecuentemente, tuvieron que surgir incompatibilidades medicamentosas. Hay que tener presente que a principio del siglo XVIII, más del sesenta por ciento de medicamentos eran total o parcialmente de origen vegetal y, con seguridad, el estado de conservación de una preparación era juzgada por el grado de su enmohecimiento más que por cualquier otra alteración de los caracteres organolépticos.

El progreso de la ciencia química permitió aislar los principios activos de las plantas medicinales en forma pura cristalizada, notablemente más estable que en su estado natural; y de esta manera, fué posible obtener con ellos respuestas biológicas con gran precisión y seguridad y así decayó el crédito de que habían gozado hasta entonces las plantas medicinales.

Ya en el Siglo XIX empiezan a prepararse remedios con números o nombres propios, llegándose incluso a patentar algunos y se van fundando los grandes laboratorios farmacéuticos. El preparador de medicamentos empieza a preocuparse por lo que les pueda ocurrir a sus "especialidades" durante el tiempo que permanecerán en las estanterías de los almacenes antes de ser dispensados, pero no ya desde el punto de vista exclusivamente organoléptico sino pensando en la integridad de las moléculas activas que habían mostrado ser las responsables de la acción terapéutica.

Así nació la necesidad de los estudios de estabilidad de formulaciones farmacéuticas, estudios que hasta mediados del siglo actual constituían procesos totalmente empíricos: se examinaba el estado de conservación y se controlaba la actividad de la sustancia durante un período de tiempo prudencialmente largo, en consonancia con la duración media del ciclo comercial del medicamento; si al final del período de conservación la preparación no satisfacía las especificaciones requeridas, debía ser formulada de nuevo con lo que el lanzamiento del nuevo producto al mercado podía demorarse varios años, siendo evidente la necesidad de métodos para evaluar anticipadamente o predecir la estabilidad de medicamentos. En la década de los cincuenta Garret demostró que era posible, con una base rigurosamente científica, efectuar predicciones de la estabilidad de nuevas formulaciones farmacéuticas.

La evolución experimentada por la industria farmacéutica, especialmente en los últimos 25 años, en el sentido de introducir en las formulaciones moléculas activas cada vez más diversas y más frágiles, ha conducido actualmente a considerar a la especialidad farmacéutica como un sistema fisicoquímico de vida limitada y razones de orden ético, legal, y económico obligan hoy al farmacéutico preparador de medicamentos a estudiar la estabilidad de todo nuevo preparado antes de su lanzamiento al mercado con el fin de conseguir la formulación más estable para el principio activo considerado y determinar su plazo de validez, el cual se acotará en los envases comerciales mediante la fecha oportuna de caducidad, así como controlar el estado de conservación de los lotes comerciales durante su plazo de validez mediante el Control de Conservación. Es así como la estabilidad de medicamentos ocupa hoy día uno de los lugares más importantes en el contexto de los problemas de todo laboratorio de desarrollo galénico.

1.2. CONCEPTOS GENERALES DE ESTABILIDAD.

La **estabilidad de un producto farmacéutico** se define como la capacidad de una fórmula en particular, en un sistema específico de envase y cierre, para mantenerse a través del tiempo, dentro de sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas.

La **estabilidad de un fármaco** también se define como el tiempo transcurrido desde la fabricación y envasado de la formulación hasta que su actividad química y biológica no desciende por debajo de un nivel de potencia determinado de antemano y sus características físicas no se han modificado de manera apreciable ni nociva. Aunque existen excepciones, por lo general se reconoce que el nivel de potencia aceptable mínimo es el 90 % de la potencia rotulada. En consecuencia, la fecha de expiración se define como el tiempo en que el preparado habrá de mantenerse estable si se almacena en las condiciones recomendadas.

1.2.1. PLAZO DE VALIDEZ.

Al considerar las causas de inestabilidad de fármacos, que se examinan en la sección 1.3. se hace patente la incapacidad de todos los medicamentos de mantenerse inalterados indefinidamente. Si el medicamento se ve alterado a través del tiempo, es evidente que llegará un momento en que dejará de ser utilizable y con objeto de poder garantizar que su efecto terapéutico es el que cabe esperar de la fórmula declarada, debe asignársele una *fecha de caducidad* apropiada. .

Actualmente se sabe que el efecto terapéutico de un medicamento depende de su biodisponibilidad, entendiéndose por tal la posibilidad que tiene el principio activo de alcanzar el lugar de acción o los receptores en la biofase, a la concentración pretendida. Se pone así de manifiesto que la atribución de un plazo de validez debe atender tanto a la estabilidad química del principio activo como a la estabilidad física de la forma farmacéutica.

Para expresar la estabilidad química de un producto determinado se recurre habitualmente en fisicoquímica, a su t_{90} equivalente al período de tiempo requerido

para que el principio activo se reduzca, por descomposición, al 90% de su cantidad inicial.

El *Periodo de Validez* corresponde al lapso de tiempo comprendido entre la fecha de elaboración de un medicamento y el momento en que éste ya no cumple las especificaciones de la Farmacopea. También se le puede definir como el período de tiempo durante el cual se tiene la seguridad de que al menos el 90% del principio activo permanece estable y el medicamento no puede generar efectos tóxicos.

El conocimiento del plazo de validez de un producto permite consignar en todas las unidades la fecha de caducidad oportuna que corresponde al período de tiempo durante el cual el laboratorio farmacéutico que elaboró el medicamento se responsabiliza de que este se mantenga estable dentro de sus características físicas, químicas y toxicológicas

1.3. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS (5).

Los principales factores que intervienen en los procesos de degradación física, química y biológica que presentan los medicamentos son los siguientes:

- Incompatibilidades.
- Desarrollo microbiano.
- Humedad.
- Temperatura
- Oxígeno y otros gases atmosféricos.
- Luz y otras radiaciones.
- El transporte.
- El envase comercial.
- pH.

A continuación se describe brevemente la importancia de cada uno de estos factores en los procesos de degradación de fármacos y en sección aparte, dado el interés que tiene en el presente trabajo, se describe la influencia del pH en la estabilidad de medicamentos.

1.3.1. INCOMPATIBILIDADES.

Cuando la coexistencia de dos materia primas, principios activos o excipientes, en una formulación ocasiona por interacción de ambas, la alteración más o menos rápida de las características farmacotécnicas del medicamentos, de la cantidad de principio activo o, en definitiva, de la actividad terapéutica, se dice que dichas sustancias son incompatibles. En estabilidad de medicamentos se consideran las incompatibilidades fisicoquímicas, no las farmacológicas cuyo estudio cae fuera de nuestro objetivo.

La lista de incompatibilidades es interminable. A título de ejemplo se puede señalar que son incompatibles sustancias de carácter ácido con sustancias de carácter alcalino. el ácido esteárico es incompatible con muchas aminas; sustancias de naturaleza aniónica con sustancias de naturaleza catiónica: el cloruro de benzalconio es incompatible con germicidas fenólicos; sustancias oxidantes con sustancias de carácter reductor: el óxido de zinc es incompatible con la vitamina A; sustancias fácilmente hidrolizables con compuestos de carácter ácido o alcalino: el ácido acetilsalicílico es considerablemente más estable en presencia de excipientes neutros como almidón y talco que alcalinos como estearato de magnesio y bicarbonato de sodio, etc.

1.3.2. DESARROLLO MICROBIANO.

Numerosas preparaciones farmacéuticas constituyen medios nutritivos para muchos gérmenes. Formas líquidas y también sólidas con un determinado nivel de humedad (o conservadas en un ambiente con alta humedad relativa) pueden permitir el desarrollo de bacterias, hongos y levaduras que alterarán tanto el aspecto físico de la forma farmacéutica como sus caracteres organolépticos de olor y sabor; las enzimas formadas por estos microorganismos son, a su vez, causa potencial de la alteración de principios activos (la insulina, por ejemplo, se degrada fácilmente a través de mecanismos bioquímicos) y paralelamente, el desarrollo de gérmenes conduce a un aumento en la toxicidad de la formulación.

El desarrollo microbiano en una formulación viene condicionado principalmente por un proceso de esterilización deficiente, por insuficiente concentración de agente conservador o por un excesivo contenido de humedad; por ejemplo, comprimidos conteniendo enzimas digestivas pueden enmohecer fácilmente si su contenido de humedad es superior al 4%. La efectividad de los agentes preservadores del desarrollo microbiano depende, tanto de su concentración como de la temperatura y de la naturaleza del medio en el que se encuentra, de manera que una misma concentración no será igualmente eficaz en todas las formulaciones. La propia inestabilidad del agente bacteriostático puede conducir a una concentración insuficiente al cabo de un tiempo; la adsorción ejercida por polvos o partículas en suspensión puede reducir la concentración efectiva del antimicrobiano, lo cual debe tenerse presente en la preformulación de suspensiones y en la preparación de soluciones con gran residuo de filtración.

1.3.3. HUMEDAD.

Es una de las causas más frecuentes de alteración de medicamentos en formas sólidas, pues es un factor que favorece el desarrollo microbiano, pero este no es más que uno de los múltiples efectos que la humedad ejerce sobre los medicamentos, tanto en sus características físicas, como químicas. Muchas sustancias conteniendo funciones químicas susceptibles de hidrólisis, pueden ser destruidas por el agua de humedad: conocidas son las inestabilidades por este mecanismo del ácido acetilsalicílico (éster), del cloranfenicol (amida), de las penicilinas (lactamas), etc. Si se tiene en cuenta que todos estos efectos son potenciados por la temperatura, se comprenderá la importancia capital del envase primario como aislante del medicamento frente a los agentes atmosféricos para su buena conservación, especialmente en países tropicales.

Las características físicas de las formas farmacéuticas sólidas son tan afectadas o más que la integridad química de los principios activos, por influencia de la humedad. Evidentemente, no es éste el único mecanismo por el que la humedad altera las características físicas de los medicamentos; la higroscopicidad (citrato potásico, cloruro de calcio y magnesio, piperazina), la eflorescencia (carbonato, fosfato y sulfato sódicos, sulfato de quinina), la hidratación (los mismos cuerpos que eflorescen) y la absorción de agua (glicerina), son otros tantos mecanismos que conducen, en un estado higrométrico inadecuado, a la alteración de las características físicas de muchas formas farmacéuticas.

1.3.4. TEMPERATURA.

El aumento de la temperatura acelera prácticamente todos los procesos degradativos. Las variaciones térmicas, por sí solas o en combinación con otras causas de inestabilidad, constituyen sin duda el efecto más activo y permanente de degradación de medicamentos.

La temperatura ejerce sus efectos tanto sobre el propio medicamento como en el material de envase primario. La permeabilidad de los plásticos y otros materiales de envasado al vapor de agua y oxígeno atmosféricos, aumenta al aumentar la temperatura; no obstante, el efecto perjudicial lo producen más las variaciones de temperatura que una temperatura constante; sobre todo cuando estas variaciones son bruscas, alteran normalmente los sistemas de cerrado como consecuencia de las dilataciones y contracciones sucesivas de los volúmenes interiores y del propio material de envase y cierre, favoreciendo, a menudo, la penetración de aire al interior.

El calor altera las características galénicas de los medicamentos a través de mecanismos dependientes del estado térmico: fusión, evaporación, desecación.

La velocidad de la mayoría de reacciones químicas aumenta al aumentar la temperatura; aproximadamente la velocidad se duplica por cada 10 de elevación de la misma.

Por otro lado, se ha reportado que el frío puede también constituir una causa de inestabilidad física.

1.3.5. OXIGENO Y OTROS GASES ATMOSFERICOS.

Otro de los factores que influyen en la estabilidad de un fármaco es el oxígeno. Este elemento constituye el 23 % de la atmósfera, altera principios activos y excipientes a través de reacciones de oxidación.

La transformación de una entidad química en otra más pobre en electrones o más rica en oxígeno, se denomina *oxidación*. Cuando un producto se oxida lo hace a costa de otro que se reduce; por ello estas reacciones se denominan de *oxido-reducción* y son reversibles.

Existe un tipo particular de oxidación no reversible que tiene gran importancia en estabilidad de medicamentos por la frecuencia con la que se presenta, la *autooxidación* y se denomina así a todo proceso de oxidación iniciado por el oxígeno molecular atmosférico y que transcurre a través de radicales libres y peróxidos en una serie de reacciones en cadena. La autooxidación es catalizada por la luz y los metales pesados; así, las soluciones de tartrato ácido de adrenalina en contacto con el aire se alteran rápidamente por efecto de la luz, dando productos coloreados, fisiológicamente inertes.

En solución el oxígeno es más activo que en estado gaseoso; por ello la humedad contenida en formas sólidas, al disolver el oxígeno atmosférico, acelera la oxidación de principios activos. Por la misma razón, en formas líquidas tiene gran influencia la concentración de oxígeno disuelto.

De los componentes normales de la atmósfera solamente el oxígeno, el vapor de agua y el anhídrido carbónico pueden considerarse, desde un plano práctico, responsables de algún tipo de alteración medicamentosa.

1.3.6. LUZ.

La luz es la radiación electromagnética visible y representa solamente una pequeña porción del espectro electromagnético total. La unidad de energía radiante es el fotón y la cantidad de energía que transporta éste es directamente proporcional a la frecuencia de la radiación (o inversamente proporcional a su longitud de onda). Para destruir una molécula se necesita una determinada energía mínima y por ello la acción destructiva que la radiación ejerce sobre la materia, se manifiesta sólo a partir de determinada frecuencia, que es la correspondiente a la radiación infrarroja y cuyo efecto más inmediato es elevar la temperatura de la materia sobre la cual incide.

Dado que hay mas energía radiante en un fotón de corta longitud de onda que en otro de longitud de onda mayor, la alteración de principios activos se debe generalmente, a la luz de las porciones violetas del espectro (400 y 200 nm).

La luz no solamente puede descomponer numerosos principios activos a través de mecanismos fisicoquímicos sino que puede catalizar otras reacciones como autooxidaciones, ciclaciones, polimerizaciones e incluso hidrólisis como se ha comprobado en algunos esteres (nitritos de amilo y etilo).

Lo que interesa en estudios de estabilidad medicamentosa es saber si un determinado producto es o no alterable por acción de la luz y estimar aproximadamente la influencia para una intensidad de iluminación equivalente a la luz solar difusa.

Por lo anterior, conviene conocer la fotosensibilidad de una droga únicamente para tenerla en cuenta durante los periodos de manufactura y utilización.

1.3.7. EL TRANSPORTE.

El medicamento se encuentra expuesto a factores climatológicos y mecánicos que, actuando conjuntamente, podrán producir desde una rotura del envase primario hasta un verdadero envejecimiento acelerado.

Los choques y vibraciones repetidos, además de las posibilidades de rotura a que estan expuestos, pueden ocasionar modificaciones fisicoquímicas como cristalizaciones en soluciones saturadas, sedimentación de suspensiones, rotura de emulsiones, erosión de comprimidos, etc, alteraciones que no aparecerán en muestras no manipuladas.

Para prevenir estas alteraciones procede, ante todo, optimizar la formulación a fin de conseguir la composición más estable.

1.3.8. EL ENVASE COMERCIAL.

El envase primario debe constituir, para todo medicamento, una barrera inerte y lo más segura posible frente a los agentes agresores externos.

El material ideal para el envase primario de un medicamento es aquel que, siendo químicamente inerte, no cede ninguno de sus componentes al contenido, no

absorbe ningún componente del medicamento y es impermeable a todos ellos, así como a los gases y vapores atmosféricos. El vidrio corriente cede alcalinidad a soluciones acuosas neutras o ácidas, lo que puede ocasionar la precipitación o alteración de algunos fármacos, las soluciones alcalinas, atacan la red de sílice y el vidrio suelta laminillas que contaminan la solución. También el plástico constituyente del envase primario, puede afectar la estabilidad del medicamento envasado. El nylon, la bakelita y otros plásticos disuelven muchos antisépticos y componentes de naturaleza fenólica. Los metales aluminio, estaño y plomo, presentan el inconveniente de su reactividad química

1.4. INFLUENCIA DEL pH EN LA ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS.

1.4.1. INTRODUCCION.

Debido a que muchas reacciones hidrolíticas son catalizadas por los iones hidrogeno e hidroxilo, el pH es un factor importante que determina la velocidad de una reacción. El intervalo de pH de descomposición mínima (o estabilidad máxima) depende del ión que más influye sobre la reacción. Si el mínimo ocurre a pH neutro, el efecto de ambos iones es el mismo. Una desviación del mínimo hacia el lado ácido indica que el ión hidroxilo tiene un efecto catalítico más fuerte y viceversa cuando la desviación ocurre hacia el lado alcalino. En general, los iones hidroxilo tienen una mayor influencia. En consecuencia, muchas veces el mínimo está entre pH 3 y 4 (9).

A veces hay que transigir entre el pH óptimo para la estabilidad y el óptimo para la actividad farmacológica.

Para ajustar el pH de las fórmulas se usan pequeñas cantidades de ácidos, álcalis o buffers, los cuales se usan cuando pequeñas modificaciones del pH pueden ocasionar una degradación importante del componente activo

absorbe ningún componente del medicamento y es impermeable a todos ellos, así como a los gases y vapores atmosféricos. El vidrio corriente cede alcalinidad a soluciones acuosas neutras o ácidas, lo que puede ocasionar la precipitación o alteración de algunos fármacos, las soluciones alcalinas, atacan la red de sílice y el vidrio suelta laminillas que contaminan la solución. También el plástico constituyente del envase primario, puede afectar la estabilidad del medicamento envasado. El nylon, la bakelita y otros plásticos disuelven muchos antisépticos y componentes de naturaleza fenólica. Los metales aluminio, estaño y plomo, presentan el inconveniente de su reactividad química.

1.4. INFLUENCIA DEL pH EN LA ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS.

1.4.1. INTRODUCCION.

Debido a que muchas reacciones hidrolíticas son catalizadas por los iones hidrogeno e hidroxilo, el pH es un factor importante que determina la velocidad de una reacción. El intervalo de pH de descomposición mínima (o estabilidad máxima) depende del ión que más influye sobre la reacción. Si el mínimo ocurre a pH neutro, el efecto de ambos iones es el mismo. Una desviación del mínimo hacia el lado ácido indica que el ión hidroxilo tiene un efecto catalítico más fuerte y viceversa cuando la desviación ocurre hacia el lado alcalino. En general, los iones hidroxilo tienen una mayor influencia. En consecuencia, muchas veces el mínimo está entre pH 3 y 4 (9).

A veces hay que transigir entre el pH óptimo para la estabilidad y el óptimo para la actividad farmacológica.

Para ajustar el pH de las fórmulas se usan pequeñas cantidades de ácidos, álcalis o buffers, los cuales se usan cuando pequeñas modificaciones del pH pueden ocasionar una degradación importante del componente activo

1.4.2. CATALISIS ESPECIFICA ACIDO-BASE (7)

Cuando en la constante de reacción de descomposición acelerada está involucrado el término de la concentración de iones hidrogeno o de la concentración de iones hidroxilo, se dice que esta reacción corresponde a una *catálisis específica ácido-base*.

En consecuencia, para poder predecir la estabilidad será necesario, conocer las características de disociación del fármaco y establecer posteriormente el llamado perfil de pH, esto es, el efecto del pH sobre la constante de velocidad de degradación.

Las velocidades de las reacciones químicas que corresponden a la degradación de un sustrato por el efecto de los hidrogeniones y de los hidroxiliones, pueden variar según la menor o mayor disociación de éste y también según el signo de la carga. En el caso general de un sustrato ionizable, la constante de disociación K_a se define por la expresión

$$K_a = \frac{[S^-][H^+]}{[HS]} \quad (1)$$

Si el sustrato total en el sistema es:

$$[HS]_T = [HS] + [S^-]$$

entonces, la velocidad de decrecimiento del sustrato total $[HS]_T$, podrá expresarse por la suma de las velocidades de decrecimiento del ácido no disociado $[HS]$ y del correspondiente anión $[S^-]$:

$$\frac{d[HS]_T}{dt} = K[HS]_T = K\left([HS] + [S^-]\right) \quad (2)$$

Si se tiene en cuenta que cada una de estas dos especies puede afectar el solvente agua, los iones hidroxilo $[OH^-]$ y los iones hidrógeno $[H^+]$ se tendrá.

$$K[HS]_T = K_1[H^+][HS] + K_2[H_2O][HS] + K_3[OH^-][HS] + K_4[H^+][S^-] + K_5[H_2O][S^-] + K_6[OH^-][S^-] \quad (3)$$

En la que las k representan las constantes de velocidad específicas para cada especie química y, en el caso de k_2 y de k_3 , que corresponden a la reacción con la especie H_2O , se definen como constantes de velocidad de primer orden con respecto al sustrato disociado o no disociado.

Eliminando el valor de $[H_2O]$ puesto que permanece constante a través del tiempo y dividiendo ambos miembros de la Ecuación (3) por la concentración total del sustrato $[HS]_T$, la constante de velocidad observada o aparente se define como:

$$K_{OBS} = K_1 \frac{[H^+][S^-]}{[HS]_T} + K_2 \frac{[HS]}{[HS]_T} + K_3 \frac{[OH^-][HS]}{[HS]_T} + K_4 \frac{[H^+][S^-]}{[HS]_T} + K_5 \frac{[S^-]}{[HS]_T} + K_6 \frac{[OH^-][S^-]}{[HS]_T} \quad (4)$$

Dado que, según la Ecuación (1):

$$\frac{[HS]}{[HS]_T} = \frac{[HS]}{[HS] + [S]} = \frac{1}{1 + \frac{[S]}{[HS]}} = \frac{1}{1 + \frac{k_1}{[H^+]}} \quad (5)$$

y

$$\frac{[S]}{[HS]_T} = \frac{1}{1 + \frac{k_1}{[H^+]}} \quad (6)$$

Al sustituir en la Ecuación (4) se tendrá finalmente.

$$K_{OBS} = \frac{K_1 [H^+] + K_2 + K_3 [OH^-]}{1 + \frac{k_a}{[H^+]}} + \frac{K_4 [H^+] + K_5 + K_6 [OH^-]}{1 + \frac{[H^+]}{k_a}} \quad (7)$$

Para el caso más sencillo de una molécula neutra se tiene:

$$k = k_a [H^+] + k_b [OH^-] + k_{..} \quad (8)$$

En la que $k_{..}$ representa el valor de la constante de velocidad para la reacción química con la especie H_2O

Cuando la degradación ácida es preponderante, la básica es de una magnitud despreciable y viceversa. Por ejemplo, en el primer caso y si además no hay efecto de la especie química H_2O la Ecuación (8) se simplifica a:

$$k = k_a [H^+] \quad (9)$$

Que indica que si se representa en las ordenadas de un gráfico los valores de la constante de velocidad observada en función de la concentración de hidrogeniones, se obtendrá una línea recta que pasará por el origen y cuya pendiente será igual a k_a , esto es, a la constante de velocidad correspondiente a la reacción entre una molécula no cargada eléctricamente y los hidrogeniones existentes en el medio.

El método de representación que más se utiliza es el de tomar logaritmos en ambos miembros de la Ecuación (9):

$$\log k = \log k_a + \log [H^+] \quad (10)$$

Y teniendo en cuenta que:

$$\text{pH} = \log \frac{1}{[H^+]} = -\log [H^+] \quad (11)$$

Se tiene, por último que:

$$\log k = \log k_a - \text{pH} \quad (12)$$

Esta última ecuación indica que la representación gráfica de los valores del logaritmo de la constante de velocidad observada en función del pH del medio, debe dar una línea recta de pendiente negativa e igual a la unidad y cuya intersección con el eje de las ordenadas es el valor del logaritmo de la constante de velocidad de catálisis ácida específica (Figura 1).

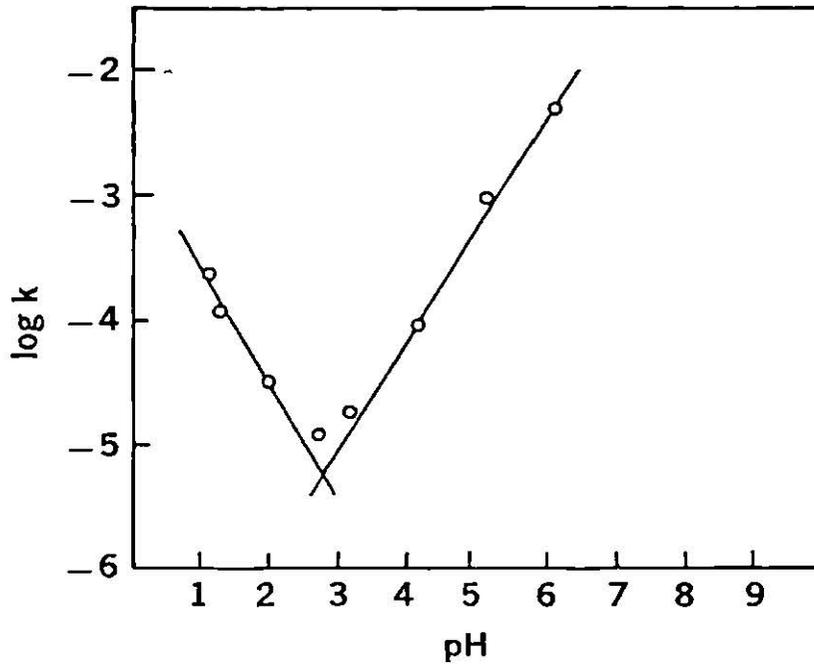


Figura 1. Gráfica característica del Perfil pH-Velocidad de degradación correspondiente a una hidrólisis con catálisis ácido-base.

De una manera similar, para el caso en que la catálisis básica específica fuera la predominante, se tendría que:

$$k = k_b [\text{OH}^-] \quad (13)$$

ya que $[\text{H}^+] \approx 0$ y $k_o \approx 0$, y tomando logaritmos:

$$\log k = \log k_b [\text{OH}^-] \quad (14)$$

y teniendo en cuenta que:

$$pK_w = pH + pOH \quad (15)$$

puesto que $pOH = -\log [OH^-]$ se tendrá finalmente:

$$\log k = \log k_b - pK_w + pH \quad (16)$$

que nos indica que en el caso de la catálisis básica específica, la representación gráfica de los valores de la constante de velocidad observada en función del pH, deberá dar una línea recta de pendiente positiva e igual a la unidad y cuya intersección con el eje de las ordenadas será igual al logaritmo de la constante de velocidad de la reacción de catálisis específica básica, menos el valor de la constante pK_w .

CAPITULO 2

VIAS DE DEGRADACION QUIMICA DE MEDICAMENTOS

VIAS DE DEGRADACION QUIMICA DE MEDICAMENTOS

2.1. INTRODUCCION

La formulación de fármacos en solución, presenta problemas de estabilidad pues éstos contienen grupos funcionales lábiles como son: éster, amida, lactonas y lactamas que son fácilmente hidrolizados en agua, con la consiguiente aparición del producto o productos de descomposición.

Los procesos a través de los cuales tiene lugar la descomposición de un principio activo son las vías de degradación siendo entre las principales:

- Hidrolisis
- Oxidación
- Fotólisis
- Racemización
- Descarboxilación
- Polimerización
- Descomposición Enzimática
- Reacción de Maillard

A continuación se describe brevemente la importancia de cada una de estas vías de degradación química (5).

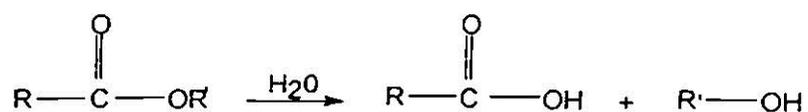
2.2. HIDROLISIS.

Muchos productos farmacéuticos conteniendo diversos grupos funcionales pueden experimentar degradación hidrolítica, es decir fijar una molécula de agua y escindirse. La hidrólisis de una molécula lleva consigo la ruptura de un enlace covalente. Aunque algunas hidrólisis pueden tener lugar con agua pura, la mayoría de

las veces ocurren por efecto de una acción catalítica que desencadena y sostiene la reacción. Estos catalizadores son invariablemente sustancias de naturaleza polar tales como ácidos minerales, álcalis y ciertas enzimas, todos los cuales son suministradores de hidrogeniones o hidroxiliones.

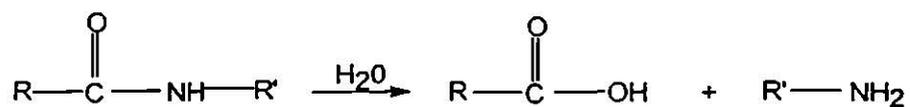
1) *Esteres*

Se hidrolizan en el ácido carboxílico y el alcohol correspondiente.



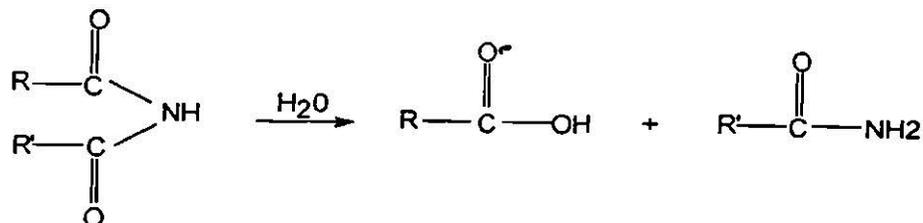
2) *Amidas*

Se hidrolizan dando un ácido carboxílico y una amina.



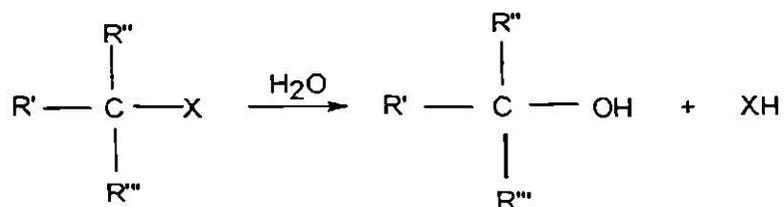
3) *Imidas*

Se hidrolizan dando un ácido carboxílico y una amida.



4) Halogenuros de alquilo.

Se hidrolizan dando un alcohol y un ácido inorgánico.



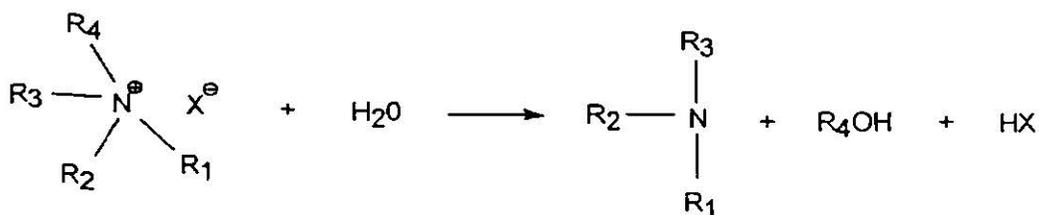
5) Halogenuros de arilo:

Son muy difíciles de hidrolizar. La sustitución se consigue sólo en condiciones drásticas y cuando existen sustituyentes electrofilicos en el anillo



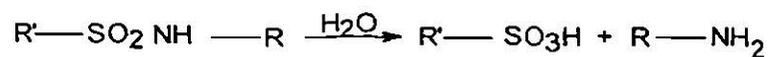
6) Compuestos de amonio cuaternario.

Se hidrolizan dando una amina, un alcohol y un ácido inorgánico.



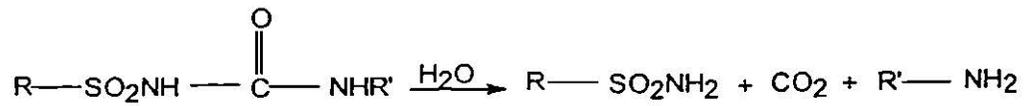
7) Sulfamidas.

Se hidrolizan dando el ácido sulfónico y la amina de los cuales provienen.



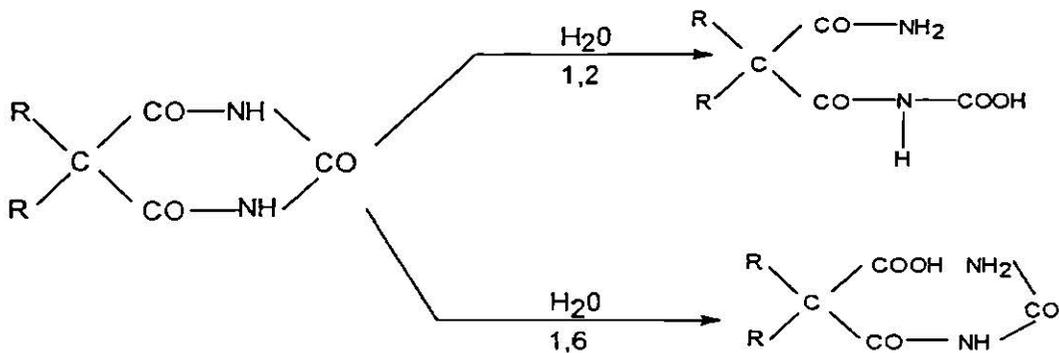
8) *Sulfonilureas:*

Se hidrolizan dando la sulfamida y la amina correspondiente.



9) *Compuestos heterocíclicos:*

Los no aromáticos sufren hidrólisis fácilmente. Los compuestos aromáticos, la hidrólisis es favorecida por la estabilidad de los productos resultantes.



2.3. OXIDACION.

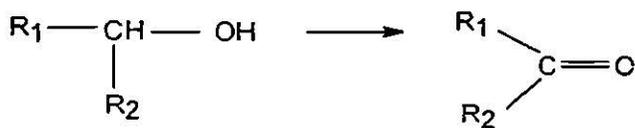
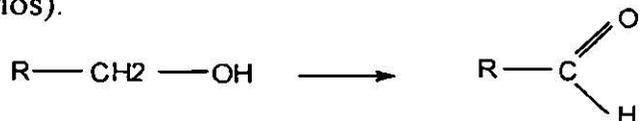
Es cuando una sustancia se oxida, pierde electrones siendo la reducción el caso contrario, es decir la ganancia de electrones.

La oxidación puede presentarse tanto en soluciones acuosas como oleosas o en estado sólido. La reacción está fuertemente influenciada por la luz, iones metálicos, agentes oxidantes y oxígeno, aun en pequeñas concentraciones.

La descomposición oxidativa de fármacos es responsable de la inestabilidad de un considerable número de preparaciones farmacéuticas por ejemplo: esteroides, vitaminas, antibióticos.

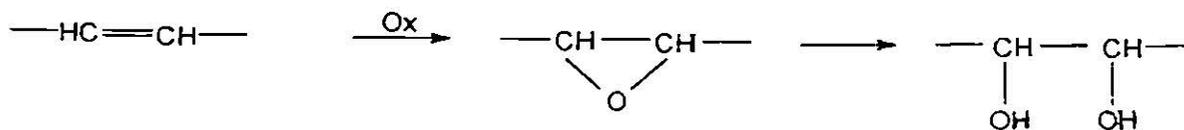
1) *Alcoholes:*

Se oxidan dando el aldehído (alcoholes primarios) o la cetona (alcoholes secundarios).



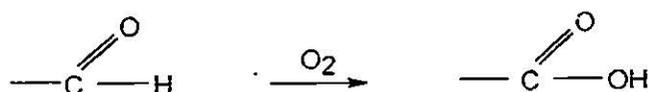
2) *Dobles y triples ligaduras:*

Las dobles ligaduras se oxidan al epóxido (éter interno), y la hidrólisis posterior de éste produce el glicol.



3) Aldehidos..

Son muy fácilmente oxidables al ácido carboxílico, y eventualmente pueden sufrir dimerización.



4) Fenoles.

Difenoles en posición orto y para son los más sensibles a la oxidación dando orto y paraquinonas.

2.4. FOTOLISIS.

La reacción fotoquímica es una fuente de degradación muy importante, no sólo en el proceso de elaboración y el tiempo de almacenaje, sino también se considera la luz (natural y artificial). Ya mencionada en el epígrafe 1.3.6.

2.5. RACEMIZACION.

Proceso que permite la transformación de un compuesto ópticamente activo en un compuesto racémico o mezcla ópticamente inactiva de las respectivas formas dextrógira (d) y levógira (l) es un factor primordial en estabilidad farmacéutica.

Los compuestos que tienen un carbonilo o un carboxilo contiguos al átomo de carbono asimétrico, siendo éste portador de un átomo de hidrógeno, se racemizan con especial facilidad. Cuando faltan grupos específicos la racemización se produce con dificultad y solo en condiciones muy enérgicas.

El pH influye notablemente en el fenómeno de racemización. En medio alcalino se desarrolla más rápidamente mientras que en medio neutro o ligeramente ácido tienen lugar más lentamente.

Por determinación de la constante de reacción es posible establecer la dependencia de la racemización con la temperatura y el pH, así como las condiciones óptimas para el almacenamiento del preparado.

2.6. DESCARBOXILACION.

Consiste en la liberación de anhídrido carbónico de la molécula inestable. Aquellos productos que tienen grupos atractores de electrones (cloro, fenilo, vinilo, etc) facilitan la descarboxilación del ácido correspondiente.

2.7. POLIMERIZACION.

Consiste en la unión de dos o más moléculas, no forzosamente idénticas. Aunque no suele presentarse con asiduidad puede ocasionar problemas en algunos productos.

Ejemplo clásico es la polimerización del formaldehído para formar para-formaldehído, que cristaliza en soluciones.

2.8. DESCOMPOSICION ENZIMATICA.

Este tipo de degradación es producido por las enzimas aportadas por las bacterias.

Algunas gomas, como las de acacia, contienen oxidasas y peroxidasas capaces de alterar la estabilidad de algunas preparaciones. Estas enzimas pueden ser destruidas por calentamiento a 80- 100 °C, pero este tratamiento prolongado puede dañar al mucilago.

2.9. REACCION DE MAILLARD.

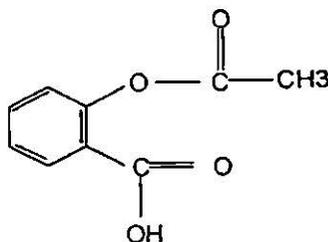
Es aquella que tiene lugar entre aminoácidos y azúcares reductores, tanto en solución como en fase sólida, y que se manifiesta por la aparición de una coloración parduzca de forma más o menos rápida según las condiciones temperatura, humedad, pH, etc.

CAPITULO 3

MONOGRAFIA DEL ACIDO ACETIL SALICILICO

MONOGRAFIA DEL ACIDO ACETILSALICILICO

ESTRUCTURA QUIMICA



PESO MOLECULAR

$$PM = 180.16$$

NOMBRE QUIMICO

Acido 2-(acetiloxi) benzoico

NOMBRE GENERICO

Acido Acetilsalicílico

NOMBRE COMERCIAL

Aspirina

3.1. HISTORIA ⁽²⁾⁽⁴⁾

El Acido Acetilsalicílico fué preparado por primera vez en 1855, mediante el tratamiento del ácido salicílico con cloruro de acetilo.

Sin embargo, pasaron más de cuarenta años hasta que, en 1899, F. Hoffman, químico de la firma alemana Friederich Bayer & Co., durante la búsqueda de un derivado del ácido salicílico con menores efectos secundarios, para el tratamiento de la artritis de su padre, preparó el ácido acetilsalicílico por acetilación del salicílico con anhídrido acético. Dresser, en 1899, director de farmacología de Bayer, efectuó nuevos ensayos del compuesto y acuñó el nombre registrado de Aspirin, la inicial procedente de acetilo y el término spirina derivado del ácido espiraéico (un nombre antiguo del ácido salicílico, procedente de su origen en plantas del género Spiraea).

3.2. PREPARACION ⁽⁴⁾

El ácido salicílico se acetila directamente con anhídrido acético y el material crudo se purifica mediante recristalización a partir del benceno o de otros disolventes no acuosos.

3.3. PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾

3.3.1. Descripción

Cristales blancos, por lo común tabulares o aciculares, polvo cristalino blanco, inodoro o de ligero olor.

Es estable en aire seco, en aire húmedo se hidroliza gradualmente a ácidos salicílico y acético.

Funde entre 141 - 144 °C.

3.3.2. Solubilidad

Facilmente soluble en alcohol; soluble en cloroformo, ligeramente soluble en agua y en éter. Si se disuelve en soluciones alcalinas (citrato potásico, acetato amónico, etc.), la hidrólisis es rápida, de manera que la solución transparente que se obtiene está constituida por acetato y salicilato alcalino.

Es lo suficiente ácido para producir efervescencia con los carbonatos y para liberar lentamente yodo, en presencia de yoduros. Aunque se descompone en presencia de hidróxidos y carbonatos alcalinos, puede formar sales con metales alcalinos y alcalino-terreos.

En presencia de humedad, el ácido acetilsalicílico se descompone por acción de la luz. Se ha mencionado que la pulverización puede ocasionar su descomposición hidrolítica, debido a los indicios de humedad contenidos en los cristales, pero en realidad, el olor acético que se produce en estas condiciones, sería debido al ácido acético ocluido por los cristales, que se libera por la pulverización.

En las formas líquidas la solubilidad del ácido acetilsalicílico en agua es pequeña. Puede incrementarse en un 15-20% en presencia de glicocola y en un 100% con 1-2% de polisorbatos, pero la estabilidad del fármaco en medios acuosos es precaria. En las soluciones que pueden obtenerse mediante citrato potásico, hidróxido cálcico, acetatos o fosfatos, la velocidad de hidrólisis es extremadamente rápida. A temperatura ambiente, las soluciones de ácido acetilsalicílico, en presencia de citratos o acetatos alcalinos, se hidrolizan en la proporción del 10% en 24 horas y del 50% en 7 días, incrementandose mucho con la temperatura la velocidad de descomposición.

En medios pobres en agua, la velocidad de descomposición es mucho menor. Soluciones al 3% en etanol (95%) pierden 1.5% en un día, 6-6.5% en una semana y 13.5-15-5% en un mes. Soluciones al 12.5% en etanol absoluto permanecen estables al cabo de 2 años e incluso pueden esterilizarse en autoclave.

$pK_a = 3.45$

Es relativamente ácido fuerte.

La aspirina es un ácido carboxílico.

3.4. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS ⁽²⁾

El ácido acetilsalicílico se administra, sólo o asociado con diversos fármacos, como analgésico, en mialgias, neuralgias, dismenorrea y otros tipos semejantes de dolor. La aspirina y los salicilatos alivian determinados tipos de dolor, a través de un efecto tanto periférico como sobre el sistema nervioso central (hipotálamo). Los salicilatos alivian el dolor mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, que se produce en los tejidos inflamados.

También se utiliza, en dosificación más alta, en el tratamiento de la fiebre reumática.

En los últimos años se ha puesto de manifiesto su acción inhibidora sobre la agregación plaquetaria, que evita la adhesividad de las plaquetas sobre las paredes vasculares, con una evidente acción antitrombótica.

3.5. FARMACOCINETICA ⁽⁶⁾

3.5.1. Absorción

Los salicilatos ingeridos por vía oral se absorben rápidamente, en parte en el estómago pero principalmente en el intestino delgado superior. La absorción está determinada por muchos factores, particularmente la desintegración y disolución si se toman tabletas, el pH en las superficies mucosas y el tiempo de vaciamiento gástrico.

3.5.2. Distribución

Después de su absorción, el salicilato se distribuye en casi todos los tejidos del organismo y en casi todos los líquidos transcelulares, principalmente por procesos

pasivos dependientes del pH (líquido cefalorraquídeo, sinovial y peritoneal, y en la saliva y la leche).

3.5.3. Biotransformación y Excreción (4)(6)

La biotransformación del salicilato tiene lugar en muchos tejidos, pero particularmente en el retículo endoplasmático y mitocondrias hepáticos. El ácido salicílico se conjuga con la glicina para dar ácido salicílico, y con ácido glucurónico para dar dos tipos de glucuronidos, uno acilado (éster) y otro fenólico (éter).

Los salicilatos se excretan principalmente por el riñón; prácticamente la totalidad de la dosis aparece en la orina como salicilato libre y los metabolitos ya mencionados.

La vida media plasmática de la aspirina es aproximadamente de 15 minutos.

3.6. EFECTOS SECUNDARIOS.(2)

Uno de los efectos secundarios del ácido acetilsalicílico es su acción local irritativa sobre la mucosa gástrica. Este efecto se debería a la absorción masiva del fármaco a través de zonas localizadas de la mucosa estomacal, mediante un proceso de difusión pasiva, puesto que la mayor parte del ácido acetilsalicílico se halla no ionizado en el pH estomacal y en estas condiciones, difunde fácilmente a través de la membrana. Las altas concentraciones intercelulares son, responsables de la necrosis celular y de la erosión de la mucosa.

Para evitar estos efectos se ha recomendado siempre ingerir el ácido acetilsalicílico después de las comidas, acompañado de gran cantidad de agua, o alcalinizando el contenido gástrico. La alcalinización supone un aumento de la forma ionizada, no absorbible por la mucosa gástrica, pero ello influye poco en la absorción total, dada la mayor importancia cuantitativa de la absorción intestinal. En realidad, en los preparados en que el ácido acetilsalicílico se asocia con compuestos alcalinos o mezclas reguladoras de pH, la velocidad de absorción aparece aumentada, y lo mismo en los efervescentes, en los que a la solubilización del compuesto habría de sumarse la

acción del dióxido de carbono formado y la débil alcalinidad, que disminuye el tiempo de vaciamiento estomacal.

3.7. FORMAS DE DOSIFICACION ⁽²⁾

- Cápsulas
- Elixir
- Supositorios
- Comprimidos
- Comprimidos de liberación prolongada
- Comprimidos con cubierta entérica
- Comprimidos efervescentes
- Comprimidos masticables

3.8. DOSIS ⁽²⁾⁽⁶⁾

La dosis normal, como analgésico y antipirético, es de 300-500 mg, cada 2-4 horas, para adultos. En la fiebre reumática se llega a 0.6-1.0 g cada hora, hasta un total de 6-10g al día: la dosis de mantenimiento es de 0.6-1.0 g cada 4-6 horas. La dosis rectal 200mg a 1.3g 3 o 4 veces por día. La dosis pediátrica es de 1.5g/m² de superficie corporal por día.

3.9. ESTUDIO CINETICO ⁽⁷⁾

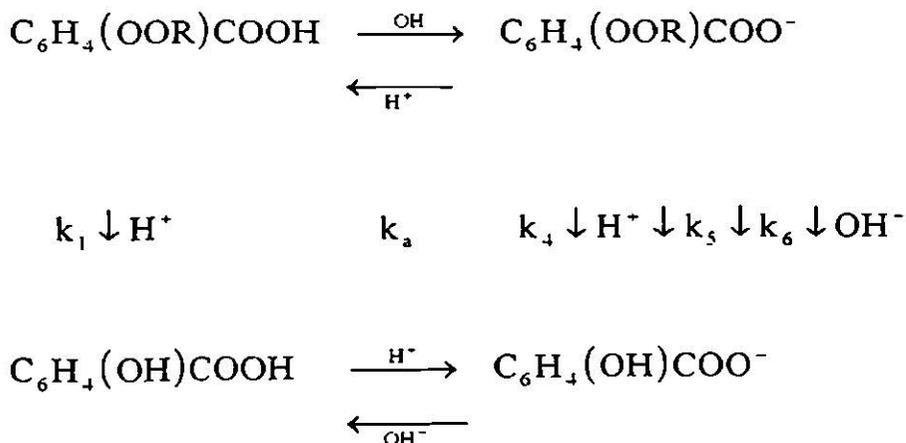
Un estudio clásico de la cinética de la descomposición solvolítica del ácido acetilsalicílico fue realizado en 1950 por Edwards, que demostró claramente la existencia de catálisis ácido-básica y solvólisis independiente del pH de la solución. Las constantes de velocidad de la descomposición por hidrogeniones e hidroxiliones resultan ser función de la carga eléctrica existente en esa molécula.

Se esperaba que la constante de velocidad bimolecular específica k_1 , correspondiente a los hidrogeniones en su reacción con el ácido acetilsalicílico no disociado, fuera menor que la constante de velocidad correspondiente a la reacción de los hidrogeniones con el ion con carga negativa. Esto no implica necesariamente que $k_1 [H^+] [HS] < k_4 [H^+] [S^-]$, o sea, que la descomposición en un medio ácido sea menor que la descomposición en un medio neutro. La concentración de hidrogeniones debe disminuir hasta llegar a un valor menor al de la constante de disociación k_a para que el valor de $[S^-]$ llegue a ser significativo.

De una manera similar, si bien es razonable esperar antes que la constante de velocidad bimolecular k_3 de la reacción del ion hidroxilo con el ácido no disociado y sin carga $[HS]$ fuera mayor que la constante de velocidad bimolecular para la reacción del hidroxilión con el anión $[S^-]$, ello no implica necesariamente que la descomposición en soluciones de pH menor que el pK_a exceda la de las soluciones con un pH mayor que pK_a . Para los acetilsalicilatos, las condiciones definidas por la constante de disociación de los ácidos en los cuales existe ácido acetilsalicílico no disociado en presencia de concentraciones muy pequeñas de hidroxiliones, indican que el término $k_3 [OH^-] [HS]$ no contribuye de manera significativa a la total formación de productos de descomposición.

Con frecuencia se presentan ambigüedades cinéticas, como las que se observan si se le asigna arbitrariamente a los términos $k_4 [H^+] [S^-]$ o $k_2 [HS] = k_4 k_a [HS]$ una contribución significativa en el caso de la hidrólisis del salicilato; aun así los datos cinéticos mantienen su consistencia.

El modelo propuesto por Edwards es:



Esta compleja dependencia cinética produce un gráfico del logaritmo de k en función del pH. muy interesante, tal como se muestra en la Figura No.2, con un máximo de estabilidad para un valor de pH de aproximadamente 3 para la hidrólisis de los ácidos acilsalicílicos.

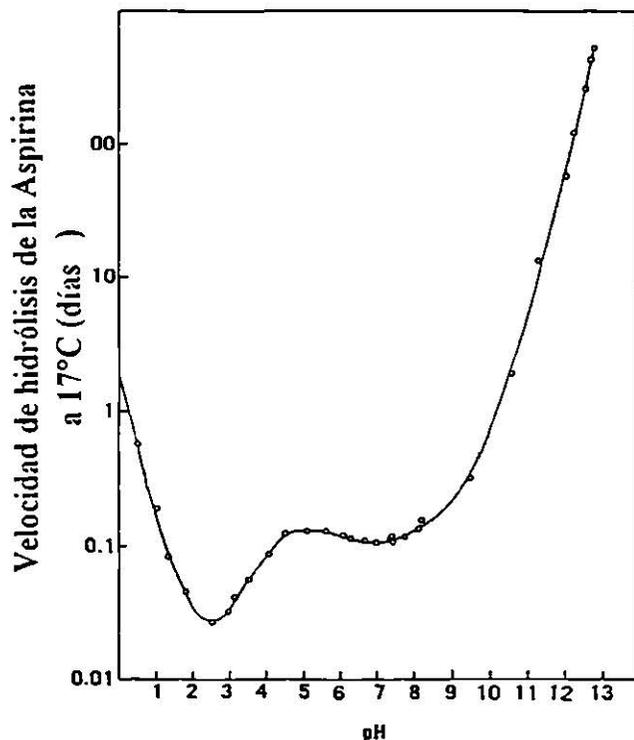
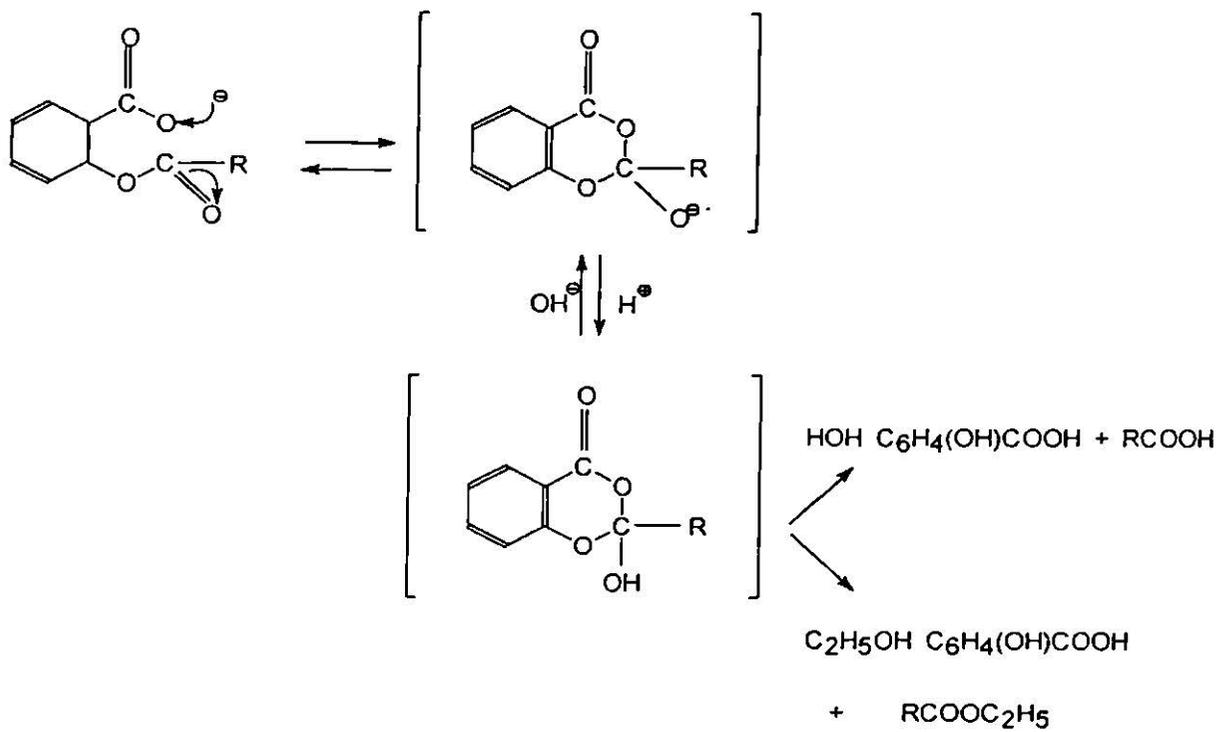


Figura 2. Perfil pH-velocidad de degradación correspondiente a la hidrólisis del ácido acetilsalicílico a 17°C.

Existe además, una significativa solvólisis del anión entre pH 5 y 9, que en ese intervalo, es independiente del pH y que es una de las causas principales de la inestabilidad de la aspirina en los valores de pH útiles, desde el punto de vista farmacéutico.

Puede esperarse que si el solvente tiene un efecto catalítico, existen también otras especies químicas que pueden actuar como ácidos o bases con actividad catalítica. Dado que las variaciones de la concentración del sistema regulador ácido acético-acetato, tienen un efecto prácticamente despreciable en la hidrólisis de la aspirina, la constante de velocidad de hidrólisis del anión aspirina k_3 , que es independiente del pH, fue asignada a la catálisis intramolecular, tal como se representa en el esquema siguiente, en vez de a una catálisis general ácido-básica:



OBJETIVO

OBJETIVO

Establecer un protocolo para la realización de una práctica de Estabilidad de Medicamentos para los alumnos del 8o. Semestre de la carrera de Químico Farmacobiólogo, basada en el análisis comparativo de la estabilidad del Acido Acetilsalicílico en solución acuosa en función del pH a temperaturas de 25 y 50 °C.

CAPITULO 4

PARTE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL

4.1. MATERIAL, EQUIPO Y REACTIVOS.

4.1.1. MATERIAL.

Matraces volumétricos de 1000 ml
Matraces volumétricos de 500 ml
Matraces volumétricos de 50 ml
Matraces volumétricos de 25 ml
Matraces volumétricos de 10 ml
Vasos de precipitado de 1000 ml
Vasos de precipitado de 250 ml
Vasos de precipitado de 100 ml
Vasos de precipitado de 50 ml
Probeta de 1000 ml
Probeta de 250 ml
Probeta de 100 ml
Tubos grandes de 20 mm x 17.5 mm
Tubos medianos de 15 mm x 15 mm
Pipeta volumétrica de 10 ml
Pipeta volumétrica de 5 ml
Pipeta volumétrica de 2 ml
Pipeta volumétrica de 1 ml
Pipeta serológica de 10 ml
Pipeta serológica de 5 ml
Pipeta automática de 200 - 1000 μ l
Pipeta automática de 20 -200 μ l
Puntillas
Pisetas

4.1.2. EQUIPO.

Termómetro Baarnan
Baño María
Cronómetro
Balanza Analítica Mettler AJ150
Balanza Granataria Ohaus
Refrigerador Supermatic
pHmetro Corning
Espectrofotómetro Shimadzu UV = 160 A
Celdillas de vidrio 1 cm
Roto-torque Cole-Parmer
Placas de agitación Corning

4.1.3. REACTIVOS.

Alcohol Etilico
Alcohol Metilico
Nitrato Férrico
Cloruro Mercúrico
Acido Clorhídrico 1 N
Agua destilada
Estándar de Acido Salicílico
Estándar de Acido Acetilsalicílico
Acido Salicílico
Acido Acetilsalicílico
Cloruro de Potasio 0.2 M
Acido Clorhídrico 0.2 M
Acetato de Sodio
Acetato de Amonio
Acido Acético Glacial
Acido Bórico
Hidróxido de Sodio 1 M
Tetraborato de Sodio .10 H O
Hidróxido de Sodio 0.1 M
Hidróxido de Sodio 0.05 M

4.2. PREPARACION DE SOLUCIONES.

Solución Metanol-Etanol (1:20)

Colocar 50 ml de Alcohol Metílico y 950 ml de Alcohol Etílico en un matraz volumétrico de 1 litro.

Solución de Reactivo desarrollador de color.

Disolver 40g de Nitrato Férrico y 40g de Cloruro Mercúrico con 120 ml de ácido clorhídrico 1 N y diluir con agua a 1000 ml.

Solución de Acido Clorhídrico 1 N

Colocar agua destilada en un matraz volumétrico de un litro, agregar 85 ml de HCl concentrado por las paredes y llevar a volumen con agua destilada a un litro.

Solución de Cloruro de Potasio 0.2 M

Disolver 2.982g de Cloruro de Potasio en agua y llevar a volumen de 200 ml con agua destilada.

Solución de Acido Clorhídrico 0.2 M

Colocar agua destilada en un matraz volumétrico de 500 ml, agregar 8.5 ml de HCl conc. por las paredes y llevar a volumen de 500 ml con agua destilada.

Solución Reguladora de Acido Clorhídrico.

Colocar 125 ml de solución 0.2 M de Cloruro de Potasio en un matraz volumétrico de 500 ml, adicionar el volumen necesario de HCl 0.2 M, según el pH deseado y llevar a volumen con agua.

Solución Reguladora de Acido Bórico.

Disolver 1.24g de ácido bórico en 180 ml de agua, añadir suficiente solución de Hidróxido de Sodio 1 M para alcanzar el pH deseado y llevar a volumen de 200 ml con agua destilada.

Solución de Hidróxido de Sodio 1 M.

Disolver 20g de Hidróxido de Sodio en un matraz volumétrico de 500 ml y llevar a volumen con agua.

Solución de Hidróxido de Sodio 0.1 M.

Disolver 2g de Hidróxido de Sodio en un matraz volumétrico de 500 ml y llevar a volumen con agua.

Solución de Hidróxido de Sodio 0.05 M.

Disolver 1g de Hidróxido de Sodio en un matraz volumétrico de 500 ml y llevar a volumen con agua.

4.3. METODOLOGIA

El desarrollo de la parte experimental se realizó en base la siguiente metodología:

- Estudio de compatibilidad del ácido acetilsalicílico con diversos sistemas reguladores de pH.
- Elección de los sistemas reguladores de pH a ser utilizados en el estudio de estabilidad del ácido acetilsalicílico.
- Validación del método analítico para la determinación de ácido salicílico en cada uno de los medios amortiguadores seleccionados.
- Desarrollo de estudio de estabilidad del ácido acetilsalicílico en solución acuosa en función del pH a temperatura de 25°C.
- Desarrollo de estudio de estabilidad del ácido acetilsalicílico en solución acuosa en función del pH a temperatura de 50°C.
- Análisis de resultados.

4.3.1. Estudio de compatibilidad del ácido acetilsalicílico con diversos sistemas de reguladores de pH.

Para la realización del estudio de estabilidad del ácido acetilsalicílico fue necesario realizar previamente un análisis de la compatibilidad de los diversos sistemas reguladores de pH descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (Edición 1988) con dicho principio activo.

Los sistemas estudiados se desglosan en la Tabla No. 1 en la cual se indican los rangos de pH que fueron ensayados en cada uno de ellos:

TABLA No. 1

**SISTEMAS REGULADORES DE pH UTILIZADOS
EN EL ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD
CON ACIDO ACETILSALICILICO**

SISTEMA REGULADOR DE pH	RANGO DE pH ENSAYADO *
Acido Clorhídrico-Cloruro de Potasio	1 - 3
Amortiguador de Acetatos	2 - 4
Amortiguador de Ftalato neutralizado	4 - 6
Amortiguador Alcalino de Boratos	7 - 13
Amortiguador de Acido Bórico	4 - 9
Amortiguador de Glicina	11
Amortiguador Tris-cloruro	7 - 8
Amortiguador de Fosfatos	6 - 8
Amortiguador de Amoníaco	10 - 12
Solución de Hidróxido de Sodio	9 - 13

* Los ensayos se realizaron en intervalos de pH de 0.5 unidades.

Procedimiento

Se pesan 25 mg de ácido acetilsalicílico y se disuelven en 2 ml de solución metanol-etanol (1:20) en un tubo de ensayo de 15 mm x 15 mm, se añaden 2 ml del sistema regulador del pH correspondiente, 5 ml de reactivo desarrollador de color y 1 ml de agua destilada. Se agita durante 1 minuto y se realiza la observación macroscópica de la solución resultante.

Asimismo se determinó la capacidad amortiguadora de cada uno de los sistemas, midiendo el pH de la solución.

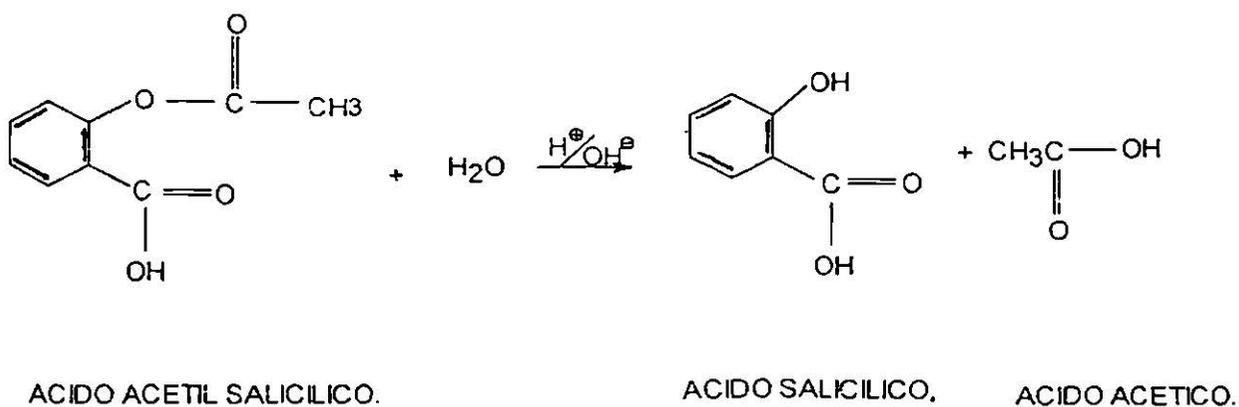
4.3.2. Elección de los sistemas reguladores de pH a ser utilizados en el estudio de estabilidad del ácido acetilsalicílico.

La selección de los sistemas reguladores de pH para ser utilizados en el estudio de estabilidad del ácido acetilsalicílico se basó en los siguientes puntos:

- Que no produzca precipitación del principio activo.
- Que pueda mantener estable el pH de las soluciones con ácido acetilsalicílico.

4.3.3. Validación del método analítico para la determinación de ácido salicílico en cada uno de los medios reguladores de pH seleccionados.

La degradación del ácido acetilsalicílico por hidrólisis dá lugar a la formación de ácido salicílico y ácido acético. En base a esto, los estudios de estabilidad de la Aspirina se realizan mediante la cuantificación espectrofotométrica del ácido salicílico generado por la hidrólisis y la correlación de dicha cuantificación con la cantidad de aspirina degradada.



Para realizar la validación del método analítico y con el fin de demostrar su linealidad y repetibilidad, la preparación de la curva estándar de valoración de ácido salicílico en cada uno de los reguladores de pH seleccionados se realizó por quintuplicado.

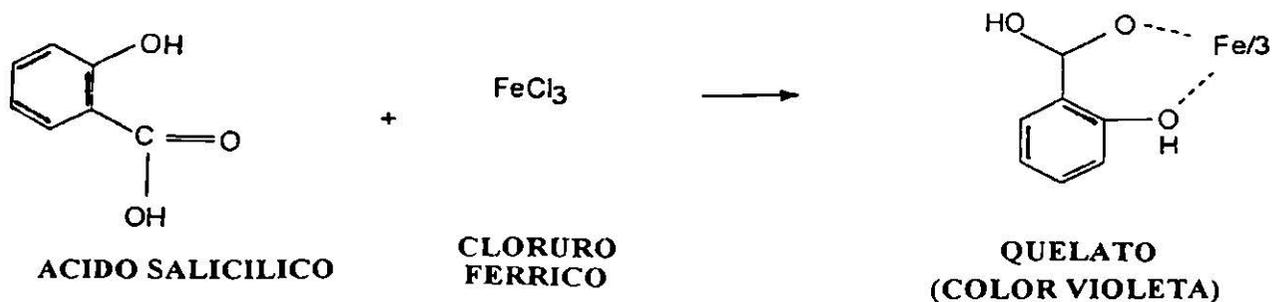
Fundamento de la técnica analítica:

El ácido salicílico al reaccionar con el reactivo desarrollador de color (solución de nitrato férrico y cloruro mercúrico) forma un quelato color violeta con el catión férrico de tonalidad tanto más intensa conforme mayor es la cantidad de ácido salicílico en la solución. La formación de este quelato se debe a la presencia del agrupamiento fenólico en la estructura química del ácido salicílico.

Reactivo desarrollador de color



Reacción de cuantificación de Acido Salicílico



Preparación de la curva estandar de Acido Salicílico

Solución patrón

Se colocan 25 mg de ácido salicílico en un matraz volumétrico de 25 ml, se disuelve y se lleva a volumen con solución metanol-etanol (1:20).

Blanco

En un matraz volumétrico de 10 ml se colocan 1.5 ml de solución metanol-etanol (1:20), 5 ml de reactivo desarrollador de color, 1 ml de solución reguladora de pH y se lleva a volumen con agua destilada.

Procedimiento

Se toma una alícuota de la solución patrón (Tabla 2), según corresponda a la concentración de ácido salicílico que se desee alcanzar, y se coloca en un matraz volumétrico de 10 ml, se le añade 1.3 ml de solución metanol-etanol (1:20), 5 ml de reactivo desarrollador de color, 1 ml de la solución reguladora en estudio y se lleva a volumen con agua destilada. Leer al espectrofotómetro a una longitud de onda de 540 nm.

Tabla No. 2

CURVA ESTANDAR DE ACIDO SALICILICO

No.	Alicuota de Solución patrón (ml)	Concentración de ácido salicílico (µg/ml)
1	0.1	10
2	0.2	20
3	0.4	40
4	0.8	80
5	1.2	120
6	1.5	180

4.3.4. Desarrollo de estudio de estabilidad del ácido acetilsalicílico en solución acuosa en función del pH a temperatura de 25°C.

En un matraz volumétrico de 50 ml, se colocan 50 mg de ácido acetilsalicílico se disuelven con 5 ml de solución metanol-etanol (1:20), se añade 10 ml de la solución reguladora correspondiente al pH en estudio y se lleva a volumen con agua destilada. Se coloca en un baño de agua termostatzado a 25°C.

A diversos intervalos de tiempo (Tabla No.3) se toman muestras de 1 ml de la solución de ácido acetilsalicílico a 25°C y se procesan con el fin de determinar la cantidad de ácido salicílico presente en cada una de las muestras.

TABLA No. 3

TIEMPO DE MUESTREO

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETILSALICILICO

EN SOLUCION ACUOSA A 25°C

No. de muestra	Tiempo (hrs)
1	2
2	4
3	8
4	12
5	24
6	48
7	72
8	96
9	144

El número de muestras tomadas por cada uno de los ensayos, correspondientes a los diversos valores de pH en estudio, fué variable. Se realizó el muestreo desde el *Tiempo Cero* (momento en que la solución en estudio alcanzó la temperatura de 25°C) hasta el

tiempo en el cual se obtuvo como mínimo un valor de 50% de ácido acetilsalicílico degradado en la solución.

El ensayo se realizó por triplicado y el muestreo en cada uno de dichos ensayos se hizo por duplicado.

Cada muestra se coloca en un matraz volumétrico de 10 ml, se le añade 1.3 ml de solución metanol-etanol (1:20), 5 ml de reactivo desarrollador de color y se lleva a volumen con agua destilada. Las lecturas de absorbancia de cada una de las muestras se realiza a 540 nm en el Espectrofotómetro Shimadzu UV-160A.

Cálculos

Dado que la degradación por hidrólisis de la Aspirina produce Acido Salicilico (AS) y Acido Acético, la determinación del Acido Acetilsalicílico (AAS) degradado se realiza mediante la cuantificación del ácido salicílico generado en la solución acuosa en estudio conforme transcurre el tiempo.

La concentración inicial de Aspirina en la solución acuosa es de 1 mg/ml.

Los valores de absorbancia obtenidos en cada una de las muestras procesadas se interpolan en la curva de calibración correspondiente al pH en estudio con objeto de determinar la concentración de Acido Salicílico.

Ejemplo:

Absorbancia de problema (Temp. = 25 °C, pH=1, tiempo=2horas) : 0.036

Concentración interpolada de la gráfica: 3.65 µg/ml.

Puesto que la muestra de 1 ml se diluyó a 10 ml en matraz volumétrico, los miligramos de Acido Salicílico en la muestra serán:

$$3.65 \mu\text{g/ml} \times 10\text{ml} / 1000\mu\text{g/mg} = 0.0365 \text{ mg de Acido Salicilico}$$

Esto nos indica que en el estudio de estabilidad de Aspirina realizado a pH = 1, a 25°C, en la muestra procesada a las 2 horas de iniciado el estudio se encuentran: -

0.0365 mg de Acido Salicilico/ml de solución.

Si 1 mg de Acido Salicilico (AS) procede de 1.304 mg de Acido Acetilsalicilico (AAS) degradado, entonces:

$$\text{mg de AAS degradado ml de solución} : \text{mg de AS/ml de solución} \times 1.304$$

por lo tanto, en el ejemplo se tiene:

$$\text{mg de AAS degradado/ml de solución: } 0.0365 \text{ mg AS/ml} \times 1.304 = 0.0475 \text{ mg/ml}$$

La concentración de AAS que aún queda sin degradar en la solución será:

$$\text{Concentración AAS remanente} = \text{Concentración de AAS inicial} - \text{Concentración de AAS final}$$

Así:

$$\text{Concentración de AAS remanente} = 1 \text{ mg/ml} - 0.0475 \text{ mg/ml} = 0.9525 \text{ mg/ml}$$

Lo cual nos indica que a las dos horas de iniciado el estudio de estabilidad del Aspirina a pH de 1, aún permanecen sin degradar 0.9525 mg de AAS/ml de solución.

Con objeto de determinar la *constante de velocidad del proceso de degradación* de la Aspirina (K), es necesario realizar una representación gráfica del *logaritmo de la Concentración de AAS remanente* en función del *tiempo*. La gráfica obtenida corresponderá a una línea recta y a partir de la pendiente (m) de la misma se determina el valor de K para la Aspirina en las condiciones del estudio, según la siguiente expresión:

$$K = \text{Pendiente de la recta (Log [AAS residual] vs Tiempo)} \times 2.303$$

Los diversos valores de \log de K correspondientes a los ensayos de estabilidad de Aspirina realizados con distinto pH, se representan gráficamente para dar lugar al Perfil pH-Velocidad de degradación que nos permite visualizar de una mejor manera el pH de máxima estabilidad de la solución acuosa de AAS a temperatura de 25°C.

4.3.5. Desarrollo de estudio de estabilidad del ácido acetilsalicílico en solución acuosa en función del pH a temperatura de 50°C.

En un matraz volumétrico de 50 ml, se colocan 50 mg de ácido acetilsalicílico se disuelven con 5 ml de solución metanol-etanol (1:20), se añade 10 ml de la solución reguladora correspondiente al pH en estudio y se lleva a volumen con agua destilada. Se coloca en un baño de agua termostatzado a 50°C.

A diversos intervalos de tiempo (Tabla No.4) se toman muestras de 1 ml de la solución de ácido acetilsalicílico a 50°C y se procesan con el fin de determinar la cantidad de ácido salicílico presente en dichas muestras.

TABLA No. 4

TIEMPO DE MUESTREO

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETILSALICILICO

EN SOLUCION ACUOSA A 50°C

No. de muestra	Tiempo (hrs)
1	0
2	0.25
3	0.50
4	0.75
5	1.0
6	1.33
7	1.66
8	2.0
9	3.0
10	4.0
11	6.0

El número de muestras tomadas por cada uno de los ensayos, correspondientes a los diversos valores de pH en estudio, fué variable. Se realizó el muestreo desde el *Tiempo Cero* (momento en que la solución en estudio alcanzó la temperatura de 50°C) hasta el

tiempo en el cual se obtuvo como mínimo un valor de 50% de ácido acetilsalicílico degradado en la solución.

El ensayo se realizó por triplicado y el muestreo en cada uno de dichos ensayos se hizo por duplicado.

El procesamiento de las muestras para la determinación de la cantidad de ácido salicílico presente en cada una de ellas, así como el desarrollo de los cálculos se realizó siguiendo la misma metodología utilizada en el estudio de estabilidad a 25°C.

RESULTADOS

4.4. RESULTADOS Y OBSERVACIONES.

4.4.1. Estudio de compatibilidad del ácido acetilsalicílico con diversos sistemas reguladores de pH.

En la Tabla No. 5 se describen las observaciones del estudio de compatibilidad del ácido acetilsalicílico con los diversos sistemas reguladores de pH desglosados en la sección 3.4.1. y cuya preparación se encuentra descrita en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (Edición 1988).

TABLA No. 5
COMPATIBILIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO CON
DIVERSOS SISTEMAS REGULADORES DE pH

SISTEMA REGULADOR DE pH	OBSERVACIONES
Acido Clorhidrico-Cloruro de Potasio	Solución transparente de color amarillo-naranja Regula adecuadamente el pH de la solución Apto para su utilización en este estudio.
Amortiguador de Acetatos	Solución transparente de color café amarillento Interfiere la presencia de los acetatos en la valoración del ácido salicílico. No es apto para su utilización en este estudio.
Amortiguador de Ftalato neutralizado	Suspensión de color amarillo. No es apto para su utilización en este estudio.
Amortiguador Alcalino de Boratos	En un rango de pH de 7 a 9 se observa una solución transparente de color morado. En el rango de pH de 10 - 13 se observa un precipitado de color amarillo. No regula de forma adecuada el pH de la solución. No es apto para su utilización en este estudio.
Amortiguador de Acido Bórico	Solución transparente de color amarillo. Regula adecuadamente el pH de la solución. Apto para su utilización en este estudio.
Amortiguador de Glicina	Sistema con notable turbidez. No apto para su utilización en este estudio.
Amortiguador Tris-cloruro	Solución transparente de color amarillo. No regula adecuadamente el pH de la solución. No apto para su utilización en este estudio.
Amortiguador de Fosfatos	Suspensión de color blanco. No apto para su utilización en este estudio.
Amortiguador de Amoniaco	Suspensión de color café claro. No apto para su utilización en este estudio.
Solución de Hidróxido de Sodio	Solución transparente de color amarillo paja. Puede regular adecuadamente el pH de la solución. Apto para su utilización en este estudio.

Nota: En la Tabla No. 5 se remarcan en letras negras las observaciones correspondientes a los sistemas que resultan aptos para ser utilizados en el estudio de estabilidad del ácido acetilsalicílico.

4.4.2. Elección de los sistemas reguladores de pH a ser utilizados en el estudio de estabilidad del ácido acetilsalicílico.

En base a las observaciones descritas en la sección anterior, se eligieron los siguientes sistemas reguladores de pH para el desarrollo del estudio de estabilidad del ácido acetilsalicílico en solución acuosa:

Sistema Acido Clorhídrico-Cloruro de Potasio.
Solución amortiguadora de Acido Bórico.
Solución de Hidróxido de Sodio.

Con estos tres sistemas reguladores se cubre de manera adecuada el rango de pH (1-13) en el cual será estudiada la estabilidad del ácido acetilsalicílico a temperaturas de 25 y 50°C. En la Tabla No. 6 se indican los valores de pH en los cuales se estudió la estabilidad de la aspirina en solución acuosa y el sistema regulador utilizado para el control de cada pH.

TABLA No. 6

ELECCION DE LOS SISTEMAS REGULADORES DE pH

pH	Sistema regulador de pH
1	Acido clorhídrico-cloruro de potasio
2	Acido clorhídrico-cloruro de potasio
2.5	Acido clorhídrico-cloruro de potasio
3	Acido clorhídrico-cloruro de potasio
4	Solución reguladora de ácido bórico
5	Solución reguladora de ácido bórico
6	Solución reguladora de ácido bórico
7	Solución reguladora de ácido bórico
8	Solución reguladora de ácido bórico
9	Solución reguladora de ácido bórico
11	Solución de hidróxido de sodio
13	Solución de hidróxido de sodio

4.4.3. Validación del método analítico para la determinación de ácido salicílico en cada uno de los medios amortiguadores seleccionados.

Los resultados obtenidos en el desarrollo de la validación del método analítico para la determinación de ácido salicílico en los diversos medios reguladores de pH estudiados se muestran en la Tabla 7 (pH = 1), Tabla 8 (pH = 2), Tabla 9 (pH = 2.5), Tabla 10 (pH = 3), Tabla 11 (pH = 4), Tabla 12 (pH = 5), Tabla 13 (pH = 6), Tabla 14 (pH = 7), Tabla 15 (pH = 8), Tabla 16 (pH = 9), Tabla 17 (pH = 11) y Tabla 18 (pH = 13).

En todos los casos se aprecia que el método es lineal y repetible, siendo del máximo valor de *coeficiente de variación* alcanzado de 3.1%.

Adjunto a cada una de las Tablas se muestra la representación gráfica de la *Absorbancia promedio* de las cinco determinaciones analíticas realizadas en función de la *Concentración de ácido salicílico*. Asimismo se encuentra representada gráficamente la representación teórica de la curva de calibración obtenida mediante correlación por mínimos cuadrados.

TABLA No. 7

CURVA DE CALIBRACION DE ACIDO SALICILICO

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO

pH = 1.0

$\lambda = 540 \text{ nm}$

CONCENTRACION ($\mu\text{g/ml}$)

CURVA No.	10	20	40	80	120	150
1	0.082	0.168	0.310	0.652	0.979	1.181
2	0.086	0.174	0.306	0.652	0.987	1.190
3	0.083	0.168	0.326	0.642	0.974	1.169
4	0.088	0.168	0.312	0.644	0.977	1.117
5	0.085	0.179	0.317	0.640	1.000	1.215
PROMEDIO (\bar{x})	0.0848	0.1714	0.3142	0.646	0.9834	1.1852
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0021	0.0044	0.0068	0.0050	0.0093	0.0166
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION (%)	2.4764	2.5670	2.1642	0.7739	0.9456	1.4006

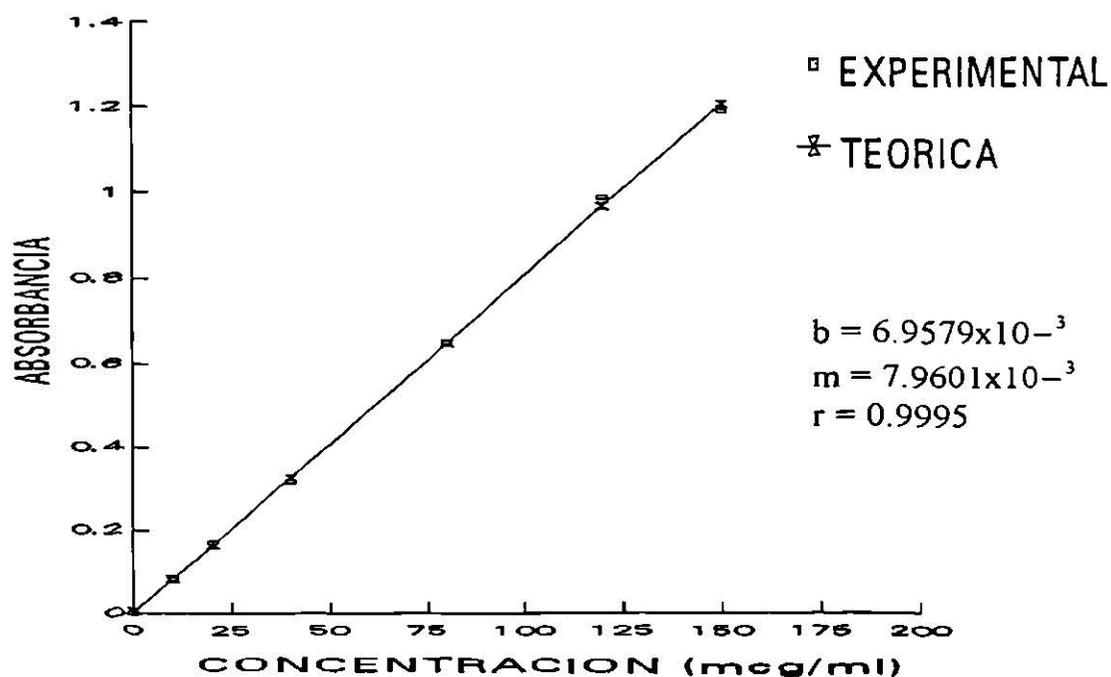


TABLA No. 8

CURVA DE CALIBRACION DE ACIDO SALICILICO

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO

pH = 2.0

$\lambda = 540 \text{ nm}$

CONCENTRACION ($\mu\text{g/ml}$)

CURVA No.	2	5	10	15	20	25	30
1	0.020	0.047	0.095	0.157	0.208	0.242	0.318
2	0.020	0.047	0.095	0.155	0.209	0.250	0.323
3	0.020	0.051	0.098	0.158	0.212	0.263	0.319
4	0.021	0.048	0.100	0.164	0.212	0.255	0.314
5	0.021	0.050	0.095	0.155	0.213	0.265	0.320
PROMEDIO (\bar{x})	0.0204	0.0486	0.0966	0.1578	0.2108	0.255	0.3188
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0004	0.0016	0.0020	0.0033	0.0019	0.0084	0.0029
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION (%)	1.9607	3.2921	2.0703	2.0912	0.9013	3.2941	0.9096

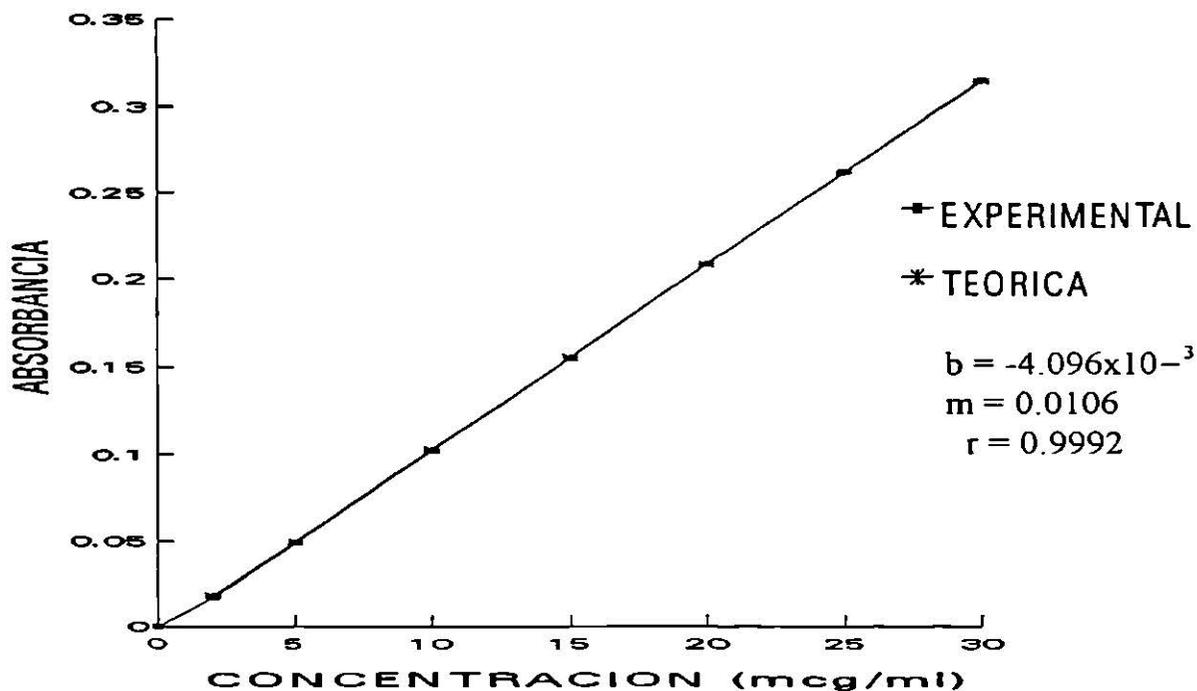


TABLA No. 9

CURVA DE CALIBRACION DE ACIDO SALICILICO

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO

pH = 2.5

$\lambda = 540 \text{ nm}$

CONCENTRACION ($\mu\text{g/ml}$)

CURVA No.	10	20	40	80	120	150
1	0.117	0.227	0.466	0.899	1.433	1.749
2	0.117	0.237	0.459	0.884	1.406	1.728
3	0.122	0.239	0.442	0.889	1.445	1.746
4	0.120	0.237	0.439	0.886	1.403	1.725
5	0.117	0.237	0.449	0.894	1.426	1.723
<hr/>						
PROMEDIO (\bar{x})	0.1186	0.2354	0.451	0.8904	1.4226	1.7342
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0020	0.0042	0.0101	0.0054	0.0160	0.0110
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION. (%)	1.6863	1.7841	2.2394	0.6064	1.1247	0.6342

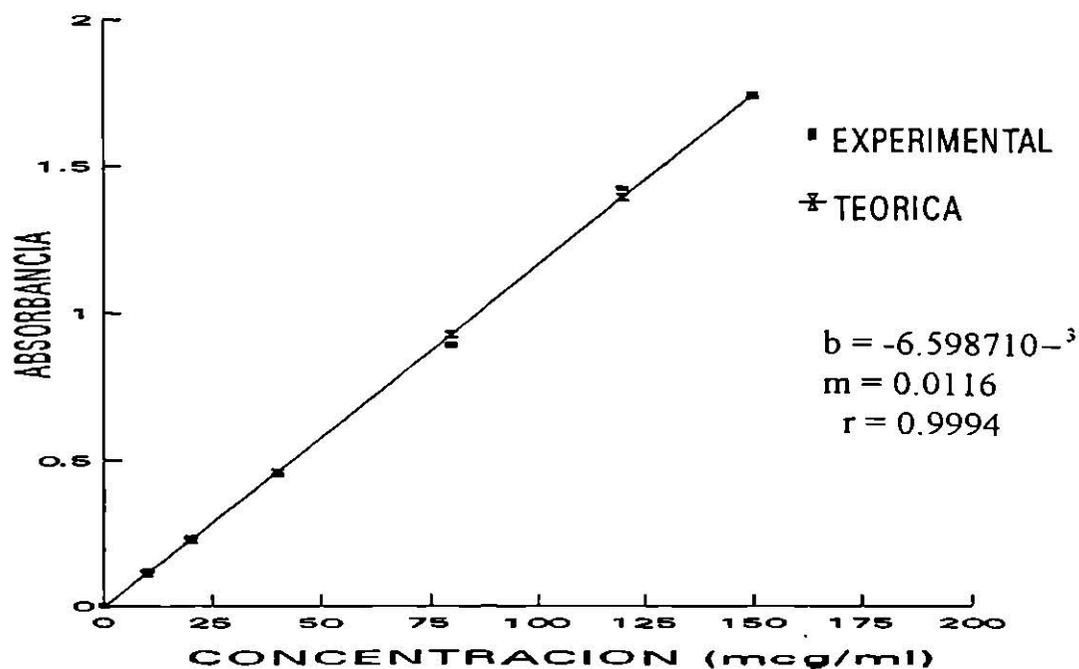


TABLA No. 10

CURVA DE CALIBRACION DE ACIDO SALICILICO

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO

pH = 3.0

$\lambda = 540 \text{ nm}$

CONCENTRACION ($\mu\text{g/ml}$)

CURVA No.	10	20	40	80	120	150
1	0.108	0.288	0.453	0.887	1.394	1.687
2	0.116	0.233	0.442	0.897	1.397	1.688
3	0.116	0.233	0.428	0.895	1.366	1.615
4	0.111	0.233	0.438	0.887	1.385	1.683
5	0.111	0.233	0.428	0.848	1.351	1.677
PROMEDIO (\bar{x})	0.1124	0.232	0.4378	0.8828	1.3786	1.67
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0031	0.002	0.0093	0.0178	0.0175	0.0277
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION. (%)	2.7580	0.8620	2.1242	2.0163	1.2694	1.6586

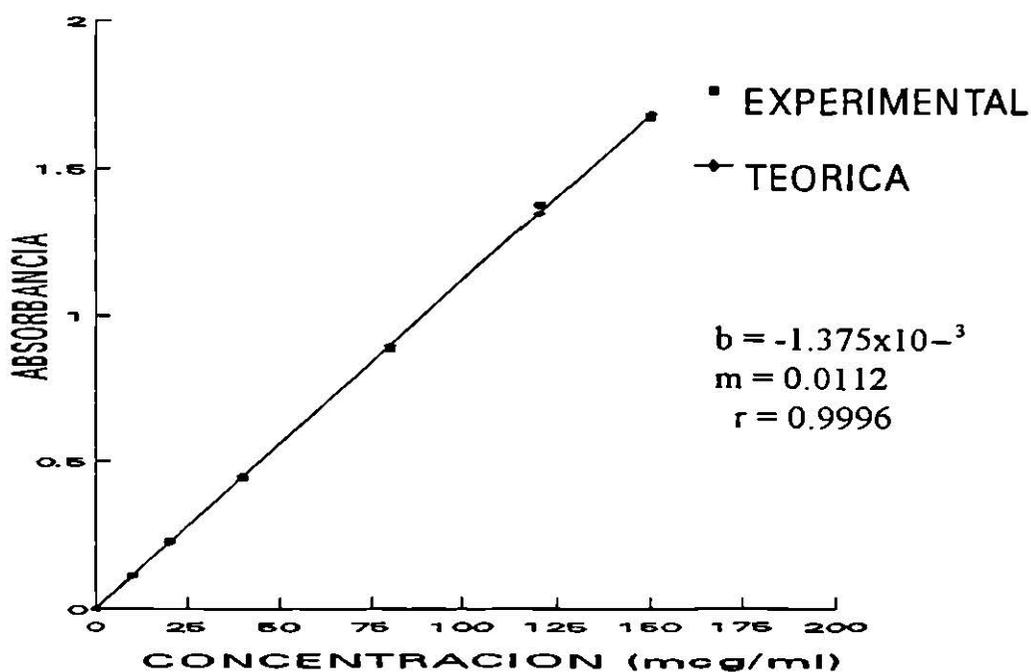


TABLA No. 11

CURVA DE CALIBRACION DE ACIDO SALICILICO

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO
pH = 4.0

$\lambda = 540 \text{ nm}$

CONCENTRACION ($\mu\text{g/ml}$)

CURVA No.	10	20	40	80	120	150
1	0.106	0.217	0.392	0.784	1.263	1.519
2	0.106	0.217	0.380	0.774	1.265	1.493
3	0.106	0.211	0.393	0.787	1.261	1.493
4	0.104	0.211	0.389	0.792	1.264	1.493
5	0.107	0.211	0.377	0.758	1.229	1.500
PROMEDIO (\bar{x})	0.1058	0.2134	0.3862	0.779	1.2564	1.5024
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0009	0.0029	0.0064	0.0120	0.0137	0.0097
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION. (%)	0.8506	1.3589	1.6571	1.5404	1.0904	06456

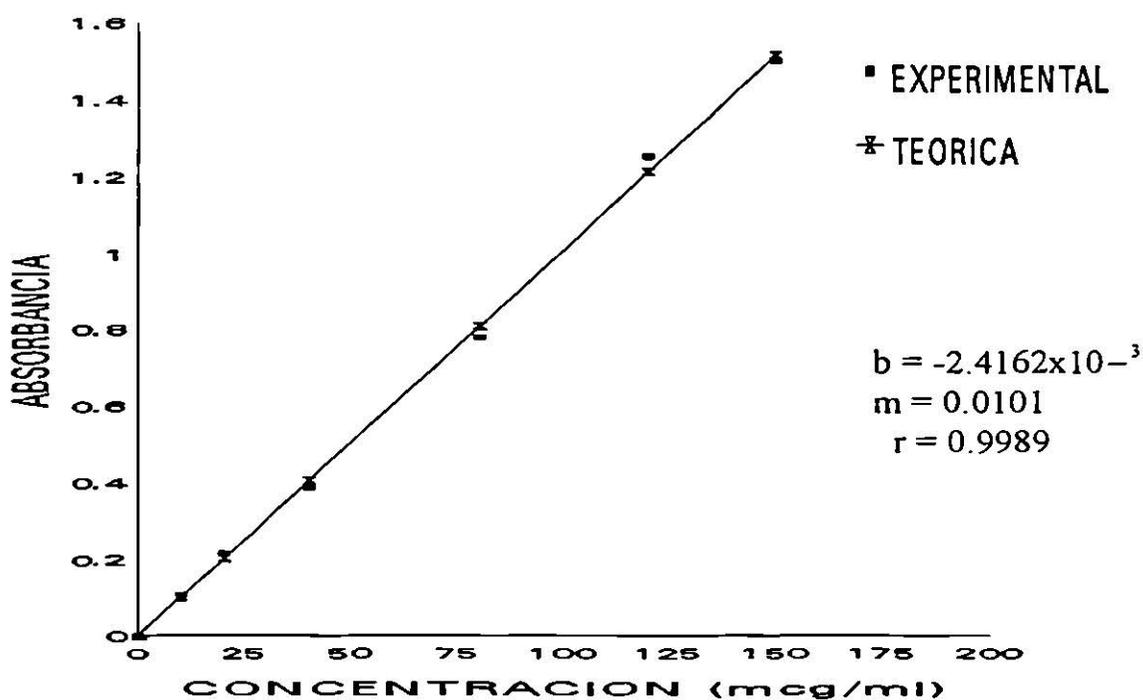


TABLA No. 12

CURVA DE CALIBRACION DE ACIDO SALICILICO

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO

pH = 5.0

$\lambda = 540 \text{ nm}$

CONCENTRACION ($\mu\text{g/ml}$)

CURVA No.	10	20	40	80	120	150
1	0.104	0.211	0.441	0.867	1.306	1.620
2	0.098	0.216	0.430	0.853	1.305	1.597
3	0.106	0.211	0.414	0.837	1.264	1.603
4	0.100	0.207	0.407	0.865	1.290	1.588
5	0.101	0.214	0.426	0.837	1.283	1.597
PROMEDIO (\bar{x})	0.1018	0.2118	0.4236	0.8518	1.2896	1.601
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0028	0.0030	0.0119	0.0129	0.0155	0.106
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION. (%)	2.7504	1.4164	2.8092	1.5144	1.2019	0.6620

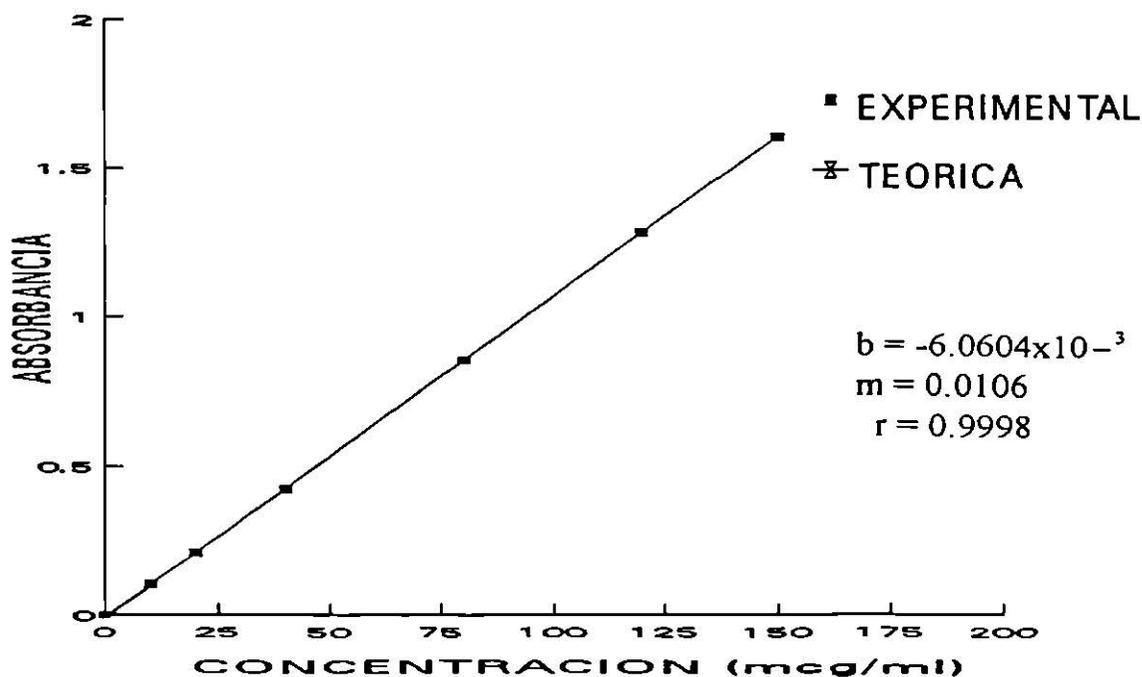


TABLA No. 13

CURVA DE CALIBRACION DE ACIDO SALICILICO

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO

pH = 6.0

$\lambda = 540 \text{ nm}$

CONCENTRACION ($\mu\text{g/ml}$)

CURVA No.	10	20	40	80	120	150
1	0.114	0.240	0.472	0.888	1.427	1.766
2	0.114	0.235	0.460	0.927	1.426	1.728
3	0.116	0.243	0.452	0.951	1.417	1.780
4	0.119	0.233	0.450	0.930	1.403	1.740
5	0.119	0.241	0.470	0.929	1.402	1.754
<hr/>						
PROMEDIO (\bar{x})	0.1164	0.2384	0.4608	0.9236	1.415	1.7536
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0022	0.0037	0.0089	0.0204	0.0107	0.0183
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION (%)	1.8900	1.5520	1.9314	2.2087	0.7561	1.0435

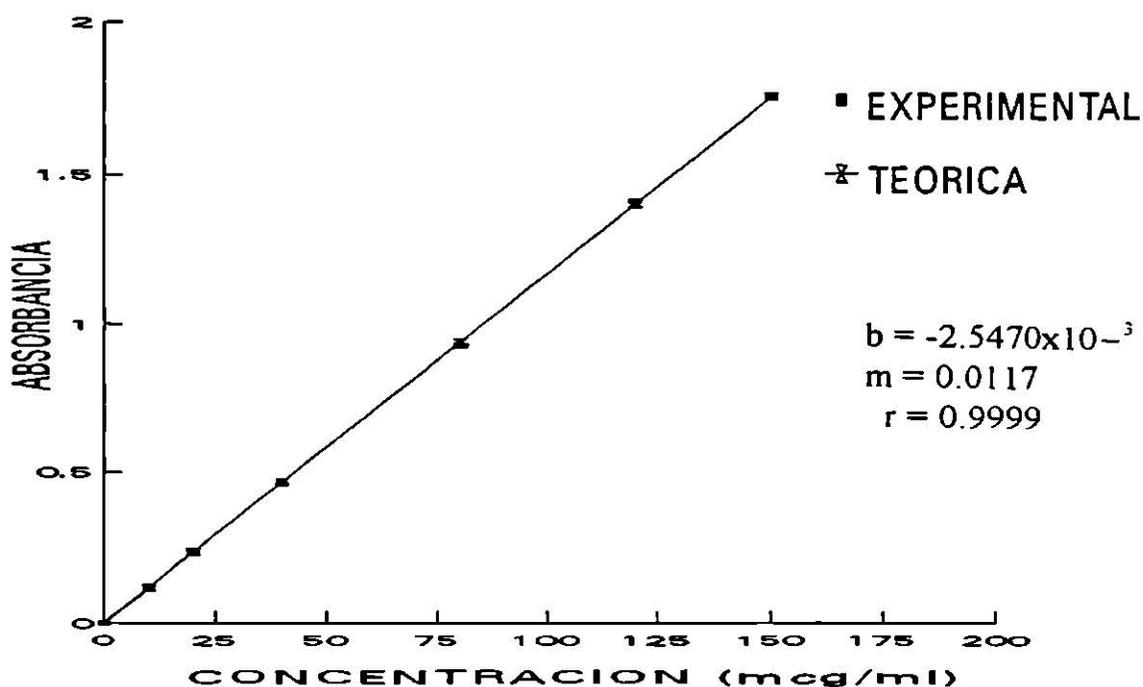


TABLA No. 14

CURVA DE CALIBRACION DE ACIDO SALICILICO

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO

pH = 7.0

$\lambda = 540 \text{ nm}$

CONCENTRACION ($\mu\text{g/ml}$)

CURVA No.	10	20	40	80	120	150
1	0.097	0.192	0.408	0.805	1.239	1.540
2	0.103	0.206	0.397	0.812	1.233	1.527
3	0.103	0.208	0.393	0.763	1.240	1.542
4	0.104	0.198	0.401	0.806	1.241	1.489
5	0.106	0.200	0.401	0.783	1.228	1.491
PROMEDIO (\bar{x})	0.1026	0.2008	0.4	0.7938	1.2362	1.5178
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0030	0.0057	0.0049	0.0182	0.0049	0.0232
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION (%)	2.9239	2.8386	1.225	2.2927	0.3963	1.5285

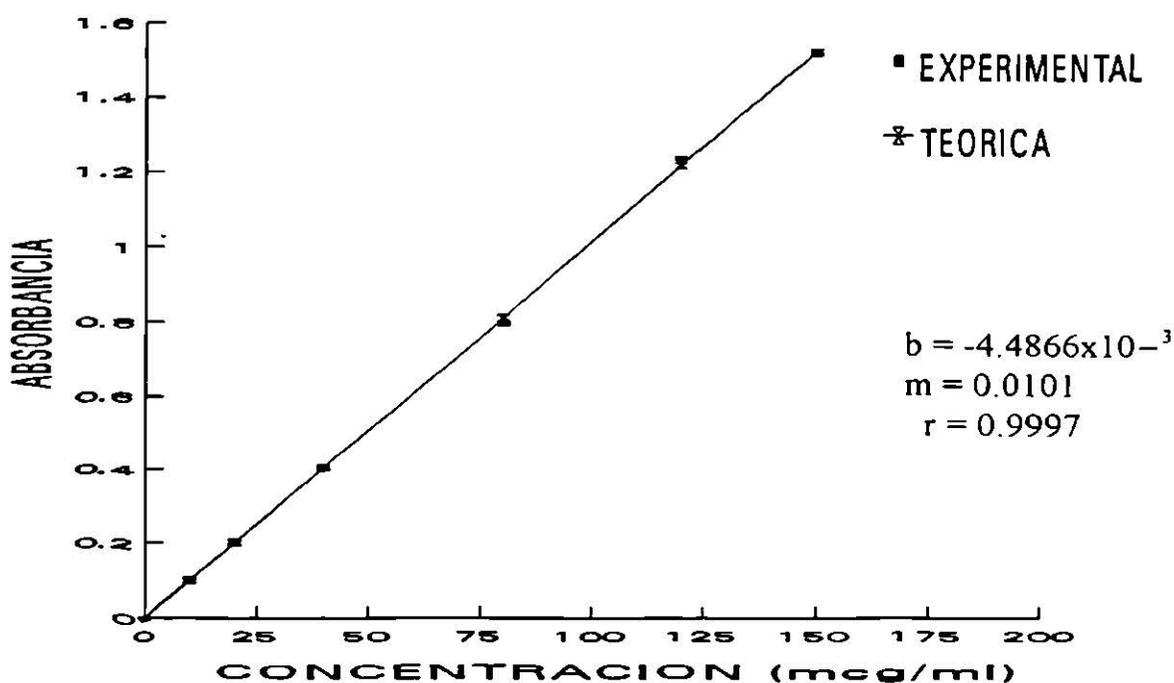


TABLA No. 15
CURVA DE CALIBRACION DE ACIDO SALICILICO

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO

pH = 8.0

$\lambda = 540 \text{ nm}$

CONCENTRACION ($\mu\text{g/ml}$)

CURVA No.	10	20	40	80	120	150
1	0.107	0.210	0.404	0.801	1.294	1.480
2	0.106	0.205	0.411	0.813	1.253	1.492
3	0.106	0.205	0.415	0.806	1.280	1.466
4	0.108	0.215	0.412	0.801	1.294	1.436
5	0.106	0.208	0.414	0.817	1.290	1.493
PROMEDIO (\bar{x})	0.1066	0.2086	0.4112	0.8076	1.2822	1.4734
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0008	0.0037	0.0038	0.0064	0.0154	0.0211
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION (%)	0.7504	1.7737	0.9241	0.7924	1.2010	1.4320

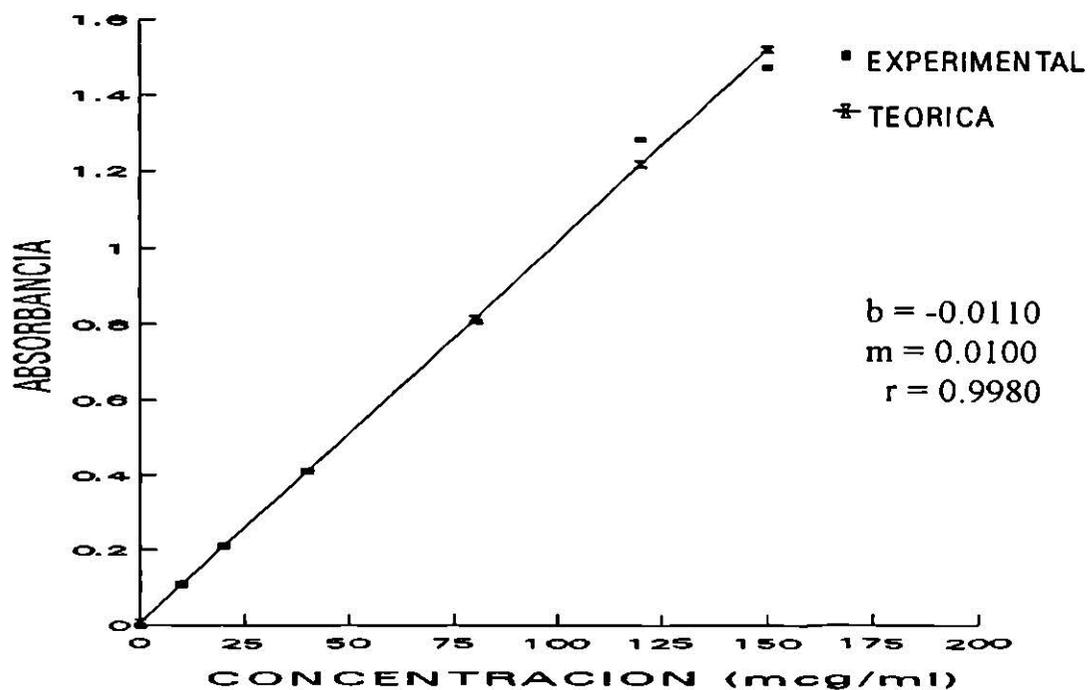


TABLA No. 16

CURVA DE CALIBRACION DE ACIDO SALICILICO

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO

pH = 9.0

$\lambda = 540 \text{ nm}$

CONCENTRACION ($\mu\text{g/ml}$)

CURVA No.	10	20	40	80	120	150
1	0.101	0.213	0.414	0.813	1.245	1.550
2	0.099	0.217	0.400	0.814	1.243	1.548
3	0.106	0.216	0.404	0.810	1.266	1.536
4	0.107	0.212	0.408	0.819	1.262	1.535
5	0.107	0.217	0.403	0.818	1.283	1.524
<hr/>						
PROMEDIO (\bar{x})	0.104	0.215	0.4058	0.8148	1.2598	1.5386
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0033	0.0020	0.0048	0.0033	0.0147	0.0094
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION . (%)	3.1730	0.9302	1.1828	0.4050	1.1668	0.6109

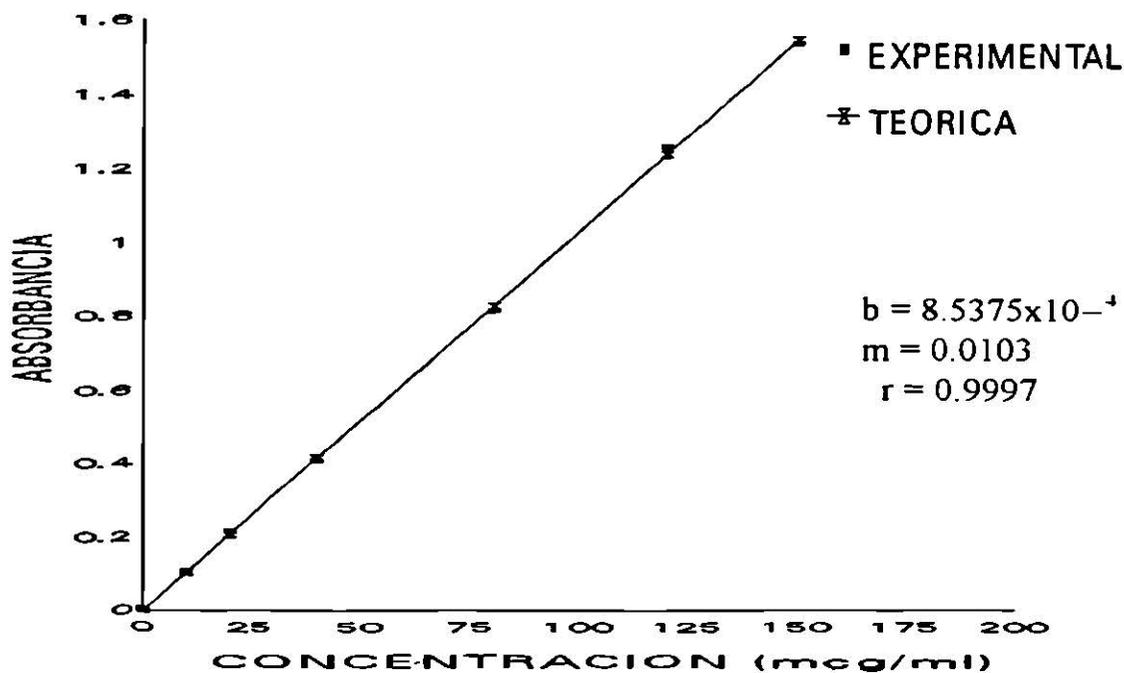


TABLA No. 17

CURVA DE CALIBRACION DE ACIDO SALICILICO

SOLUCION DE HIDROXIDO DE SODIO 0.05M

pH = 11.0

$\lambda = 540 \text{ nm}$

CONCENTRACION ($\mu\text{g/ml}$)

CURVA No.	10	20	40	80	120	150
1	0.115	0.222	0.438	0.867	1.296	1.582
2	0.115	0.223	0.413	0.836	1.281	1.593
3	0.116	0.216	0.414	0.860	1.291	1.589
4	0.115	0.223	0.419	0.847	1.299	1.609
5	0.115	0.221	0.427	0.862	1.273	1.583
PROMEDIO (\bar{x})	0.1152	0.221	0.4222	0.8544	1.288	1.5912
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0004	0.0026	0.0093	0.0113	0.0096	0.0097
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION. (%)	0.3472	1.1764	2.2027	1.3225	0.7453	0.6096

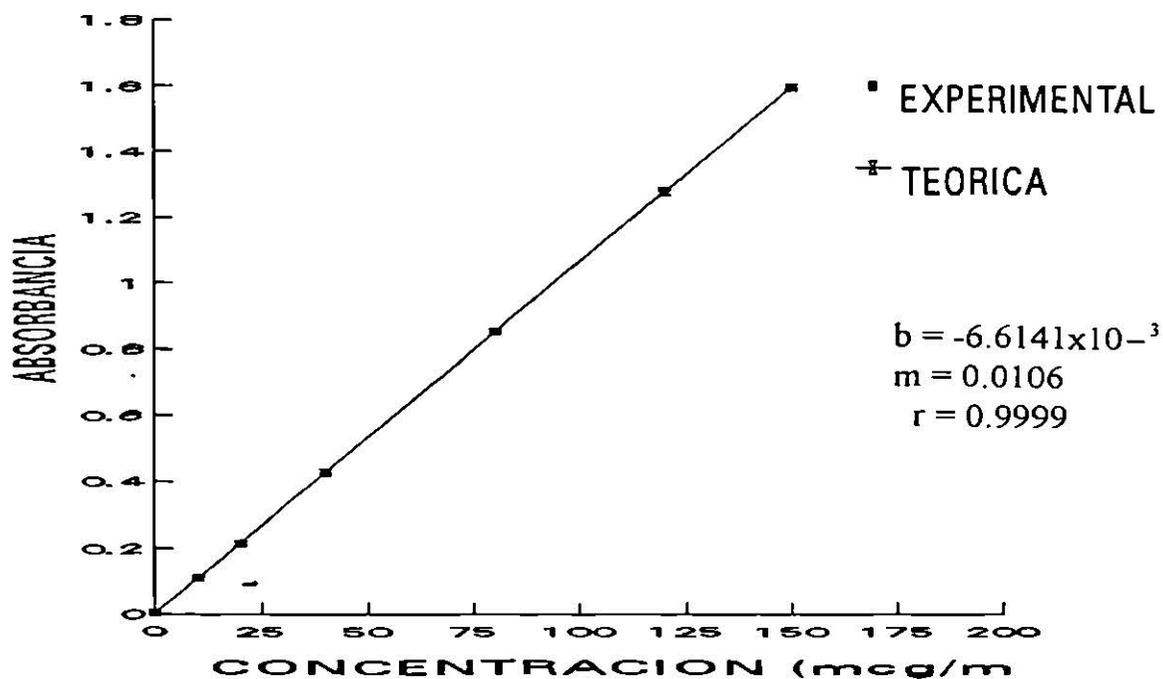


TABLA No. 18

CURVA DE CALIBRACION DE ACIDO SALICILICO

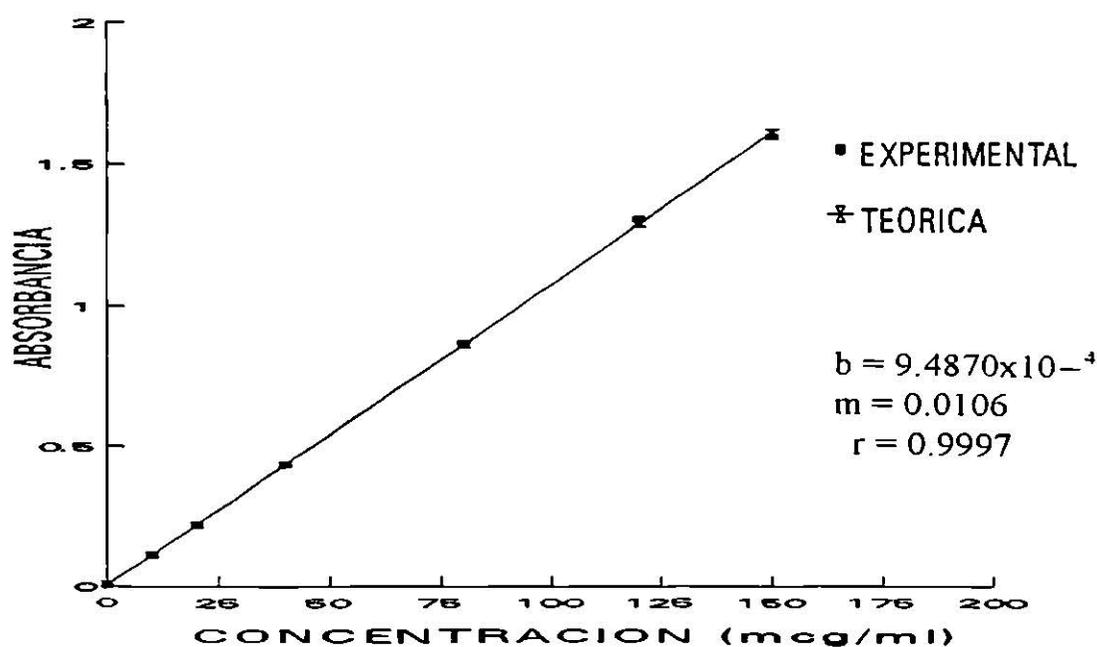
SOLUCION DE HIDROXIDO DE SODIO 0.1M

pH = 13.0

$\lambda = 540 \text{ nm}$

CONCENTRACION ($\mu\text{g/ml}$)

CURVA No.	10	20	40	80	120	150
1	0.109	0.223	0.426	0.880	1.320	1.606
2	0.113	0.218	0.429	0.868	1.287	1.545
3	0.110	0.226	0.436	0.876	1.329	1.622
4	0.116	0.224	0.432	0.872	1.330	1.612
5	0.116	0.229	0.429	0.855	1.282	1.585
PROMEDIO (\bar{x})	0.1128	0.224	0.4304	0.8702	1.3096	1.594
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0029	0.0036	0.0033	0.0085	0.0208	0.0273
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION. (%)	2.5709	1.6071	0.7669	0.9767	1.5882	1.7126



4.4.4. Desarrollo de estudio de estabilidad del ácido acetilsalicílico en solución acuosa en función del pH a temperatura de 25°C.

En la Tabla 19 se desglosan los resultados obtenidos en los tres ensayos de estabilidad de una solución acuosa de ácido acetilsalicílico a pH de 1.0 (solución reguladora de ácido clorhídrico) y temperatura de 25°C.

Para cada ensayo se muestran los valores de Absorbancia (ABS) para cada una de las dos muestras que se tomaron a los tiempos señalados en la Tabla 3. Se indica el *promedio de las dos absorbancias* (\bar{x}), la *desviación estándar* (σ) y el *porcentaje de coeficiente de variación* (C.V.%)

Asimismo se indican los valores de la *Concentración de Acido Salicílico* (Conc. A.S) a los distintos tiempos de muestreo, la *Concentración de Acido Acetilsalicílico degradado* (Conc. A.A.S. Degradado), y la *Concentración de Acido Acetilsalicílico Residual o Inalterado* en la solución en estudio (Conc. A.A.S. Residual).

Finalmente se muestran los parámetros estadísticos del ensayo de estabilidad realizado a pH de 1 y temperatura de 25°C. En ellos se incluyen los coeficientes de correlación de las representaciones gráficas del *logaritmo de la concentración residual de ácido acetilsalicílico* en función del *tiempo* para cada uno de los tres ensayos realizados, los tres valores de *logaritmo de la constantes de velocidad de degradación* ($\text{Log } K$) del proceso, el valor promedio de éstos, con su desviación estándar y coeficiente de variación en porcentaje.

En la Figura 3 se muestran las representaciones gráficas del *logaritmo de la concentración residual de ácido acetilsalicílico* en función del *tiempo* correspondientes a cada uno de tres ensayos de estabilidad de aspirina realizados a pH de 1 y temperatura de 25°C.

Los resultados obtenidos en los estudios de estabilidad de soluciones acuosas de ácido acetilsalicílico en los valores de pH de 2 a pH de 13 se desglosan a partir de la Tablas 20 hasta la Tabla 30 . Asimismo, las gráficas de log de la concentración de aspirina residual en función del tiempo se muestran, para cada uno de los valores de pH estudiados, a partir de la Figura 4 hasta la Figura 14.

TABLA No. 19

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 25 °C

pH=1.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO

Primer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
ABS (1)	0.036	0.48	0.77	0.116	0.232	0.432	0.635
ABS (2)	0.036	0.045	0.082	0.113	0.218	0.432	0.617
\bar{x}	0.036	0.465	0.1795	0.1145	0.225	0.432	0.626
σ	0	0.0015	0.0025	0.0015	0.0070	0	0.0090
C.V. (%)	0	3.22	3.14	1.31	3.11	0	1.43

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	3.65	4.97	9.12	13.51	27.39	53.40	77.77
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0475	0.0648	0.1189	0.1761	0.3571	0.6963	1.0141
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9525	0.9352	0.8811	0.8239	0.6429	0.3037	-0.0141

Segundo Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
ABS (1)	0.026	0.033	0.056	0.084	0.174	0.325	0.556
ABS (2)	0.026	0.033	0.057	0.081	0.174	0.339	0.561
\bar{x}	0.026	0.033	0.0565	0.0825	0.174	0.332	0.5585
σ	0	0	0.0005	0.0015	0	0.0070	0.0025
C.V. (%)	0	0	0.8849	1.8181	0	2.1084	0.4476

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	2.39	3.27	6.23	9.49	20.99	40.84	69.29
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0311	0.0426	0.0812	0.1237	0.2737	0.5325	0.9035
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9689	0.9574	0.9188	0.8763	0.7263	0.4575	0.0965

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 25 °C

pH = 1.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO

Tercer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
ABS (1)	0.045	0.062	0.104	0.167	0.311	0.558	0.780
ABS (2)	0.047	0.062	0.102	0.158	0.311	0.549	0.763
\bar{x}	0.046	0.062	0.103	0.1625	0.311	0.5535	0.7715
σ	0.0010	0	0.0010	0.0045	0	0.0045	0.0085
C.V. (%)	2.17	0	0.97	2.77	0	0.81	1.10

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	4.91	6.92	12.07	19.54	38.20	68.66	96.05
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0640	0.0902	0.1573	0.2548	0.4981	0.8953	1.2524
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.936	0.9098	0.8427	0.7452	0.5019	0.1047	-0.2524

PARAMETROS ESTADISTICOS DEL ENSAYO DE ESTABILIDAD T=50 °C

pH = 1.0

ENSAYOS DE ESTABILIDAD	LOGARITMO DE LA VELOCIDAD DE DEGRADACION (LOG K)	PORCIENTO DE A.A.S DEGRADADO (%)	COEFICIENTE DE CORRELACION (r)
1	-5.1580	100.00	-0.9902
2	-5.3495	90.35	-0.9953
3	-4.8775	100.00	-0.9805

MEDIA DE LOG K (\bar{K})	-5.1283
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.1938
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION (% C.V.)	3.7796
$\bar{K} \pm \sigma$	-4.9345 / -5.3221

ENSAYO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO
SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO

pH = 1.0 T = 25°C

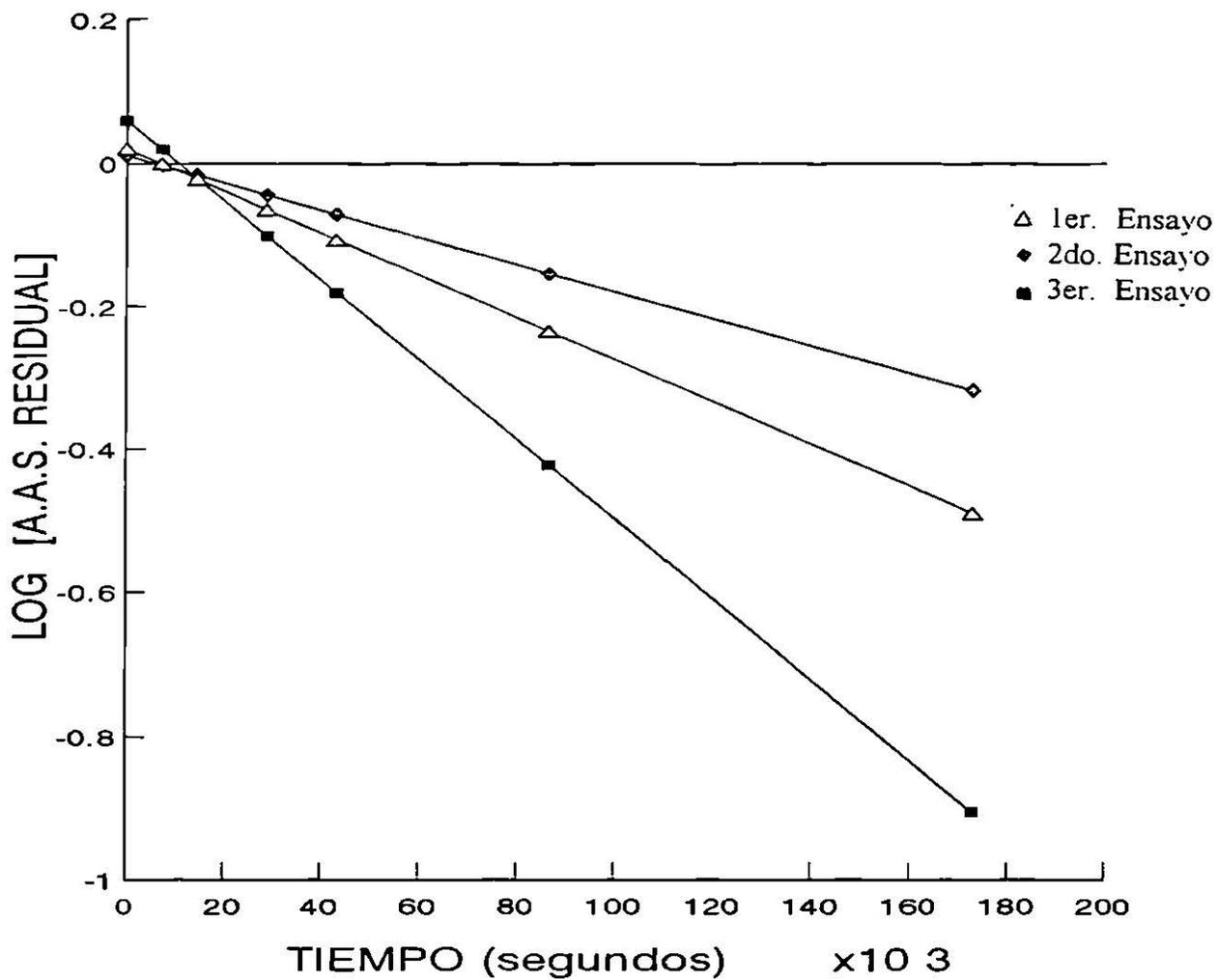


Figura 3

TABLA No. 20

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 25 °C

pH = 2.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO

Primer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200	345600	518400
ABS (1)	0.015	0.012	0.014	0.021	0.039	0.081	0.135	0.199	0.414
ABS (2)	0.014	0.012	0.015	0.021	0.040	0.079	0.138	0.196	0.397
\bar{x}	0.0145	0.012	0.0145	0.021	0.0395	0.080	0.1365	0.1975	0.4055
σ	0.005	0	0.0005	0	0.0005	0.0010	0.0015	0.0015	0.0085
C.V.(%)	3.45	0	3.45	0	1.26	1.25	1.10	0.76	2.09

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200	345600	518400
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	1.75	1.51	1.75	2.36	4.10	7.92	13.23	18.98	38.56
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0228	0.0196	0.0228	0.0307	0.0534	0.1032	0.1725	0.2474	0.5028
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9772	0.9804	0.9772	0.9693	0.9466	0.8968	0.8275	0.7525	0.4972

Segundo Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200	345600	518400
ABS (1)	0.012	0.010	0.013	0.017	0.036	0.074	0.130	0.177	0.323
ABS (2)	0.014	0.010	0.013	0.020	0.035	0.076	0.128	0.176	0.328
\bar{x}	0.013	0.010	0.013	0.0185	0.0355	0.075	0.129	0.176	0.3255
σ	0.0010	0	0	0.0015	0.0005	0.0010	0.0010	0.0010	0.0025
C.V.(%)	7.69	0	0	8.10	1.40	1.33	0.775	0.57	0.77

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200	345600	518400
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	1.61	1.32	1.61	2.12	3.73	7.44	12.53	16.95	31.03
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0209	0.0172	0.0209	0.0275	0.0486	0.0970	0.1633	0.2210	0.4046
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9791	0.9828	0.9791	0.9725	0.9514	0.903	0.8367	0.779	0.5954

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 25 °C

pH = 2.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO

Tercer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200	345600	518400
ABS (1)	0.013	0.010	0.013	0.017	0.034	0.074	0.132	0.180	0.402
ABS (2)	0.012	0.010	0.012	0.016	0.035	0.074	0.132	0.181	0.401
\bar{x}	0.125	0.010	0.125	0.165	0.0345	0.074	0.132	0.1805	0.4015
σ	0.0005	0	0.0005	0.0005	0.0005	0	0	0.004	0.004
C.V. (%)	4	0	4	3.03	1.45	0	0	0.27	0.12

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200	345600	518400
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	1.56	1.32	1.56	1.94	3.63	7.35	12.81	17.38	38.19
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0203	0.0172	0.0203	0.0252	0.0473	0.0958	0.1670	0.2266	0.4979
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9797	0.9828	0.9797	0.9748	0.9527	0.9042	0.833	0.7734	0.5021

PARAMETROS ESTADISTICOS DEL ENSAYO DE ESTABILIDAD T=25 °C

pH = 2.0

ENSAYOS DE ESTABILIDAD	LOGARITMO DE LA VELOCIDAD DE DEGRADACION (LOG K)	PORCIENTO DE A.A.S DEGRADADO (%)	COEFICIENTE DE CORRELACION (r)
1	-5.9261	50.28	-0.9508
2	-6.0405	40.46	-0.9744
3	-5.9361	49.79	-0.9431

MEDIA DE LOG K (\bar{K})	-5.9675
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0517
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION (% C.V.)	0.8669
$\bar{K} \pm \sigma$	-5.9158 / -6.0192

ENSAYO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO
SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO
pH = 2.0 T = 25°C

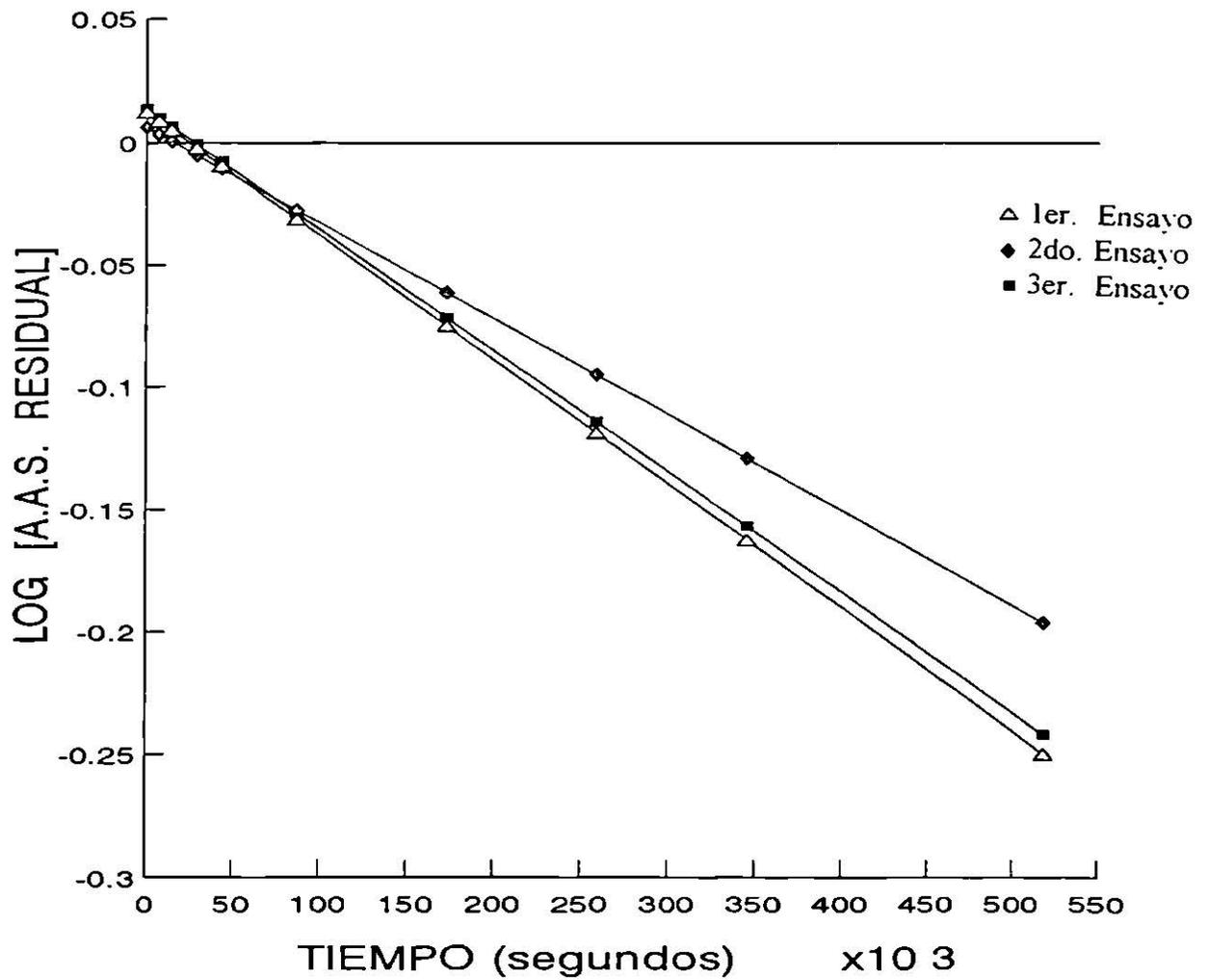


Figura 4

TABLA No. 21

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 25 °C

pH = 2.5

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO

Primer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200	345600	518400
ABS (1)	0.014	0.010	0.012	0.017	0.031	0.071	0.117	0.158	0.376
ABS (2)	0.011	0.011	0.012	0.017	0.032	0.070	0.111	0.160	0.360
\bar{x}	0.0125	0.0105	0.012	0.017	0.0315	0.0705	0.114	0.159	0.368
σ	0.0015	0.0005	0	0	0.0005	0.0005	0.0030	0.0010	0.008
C.V. (%)	12.0	4.76	0	0	1.59	0.71	2.63	0.63	2.17

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200	345600	518400
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	1.64	1.47	1.60	2.03	3.27	6.62	10.36	14.22	32.16
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0213	0.0191	0.0208	0.0264	0.0426	0.0863	0.1350	0.1850	0.4193
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9787	0.9809	0.9792	0.9736	0.9574	0.9137	0.865	0.8146	0.5807

Segundo Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200	345600	518400
ABS (1)	0.014	0.011	0.012	0.017	0.030	0.068	0.111	0.141	0.275
ABS (2)	0.014	0.010	0.013	0.017	0.030	0.066	0.111	0.130	0.257
\bar{x}	0.014	0.0105	0.0125	0.017	0.030	0.067	0.111	0.1355	0.266
σ	0	0.0005	0.0005	0	0	0.0010	0	0.0055	0.009
C.V. (%)	0	4.76	4	0	0	1.49	0	4.06	3.38

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200	345600	518400
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	1.77	1.47	1.64	2.03	3.14	6.32	10.10	12.20	23.41
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0230	0.0191	0.0213	0.0264	0.409	0.0824	0.1317	0.1590	0.3052
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.977	0.9809	0.9787	0.9736	0.9591	0.9176	0.8673	0.841	0.6948

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 25 °C

pH = 2.5

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO

Tercer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200	345600	518400
ABS (1)	0.013	0.010	0.014	0.017	0.032	0.075	0.125	0.171	0.287
ABS (2)	0.012	0.010	0.013	0.017	0.032	0.074	0.126	0.170	0.292
\bar{x}	0.0125	0.010	0.0135	0.017	0.032	0.0745	0.1255	0.1705	0.292
σ	0.0005	0	0.0005	0	0	0.0005	0.0005	0.0005	0.005
C.V. (%)	4	0	3.70	0	0	0.67	0.40	0.29	1.71

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200	345600	518400
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	1.64	1.43	1.73	2.03	3.31	6.96	11.34	15.21	25.64
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0213	0.0186	0.0225	0.0264	0.0431	0.0907	0.1478	0.1983	0.3343
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9787	0.9814	0.9775	0.9736	0.9569	0.9093	0.8522	0.8017	0.6657

PARAMETROS ESTADISTICOS DEL ENSAYO DE ESTABILIDAD T=25 °C

pH = 2.5

ENSAYOS DE ESTABILIDAD	LOGARITMO DE LA VELOCIDAD DE DEGRADACION (LOG K)	PORCIENTO DE A.A.S DEGRADADO (%)	COEFICIENTE DE CORRELACION (r)
1	-6.0447	41.93	-0.9427
2	-6.2023	30.52	-0.9762
3	-6.1380	33.43	-0.9856

MEDIA DE LOG K (\bar{K})	-6.1286
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0650
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION (% C.V.)	1.0613
$\bar{K} \pm \sigma$	-6.0635 / -6.1936

ENSAYO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO
SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO
pH = 2.5 T = 25°C

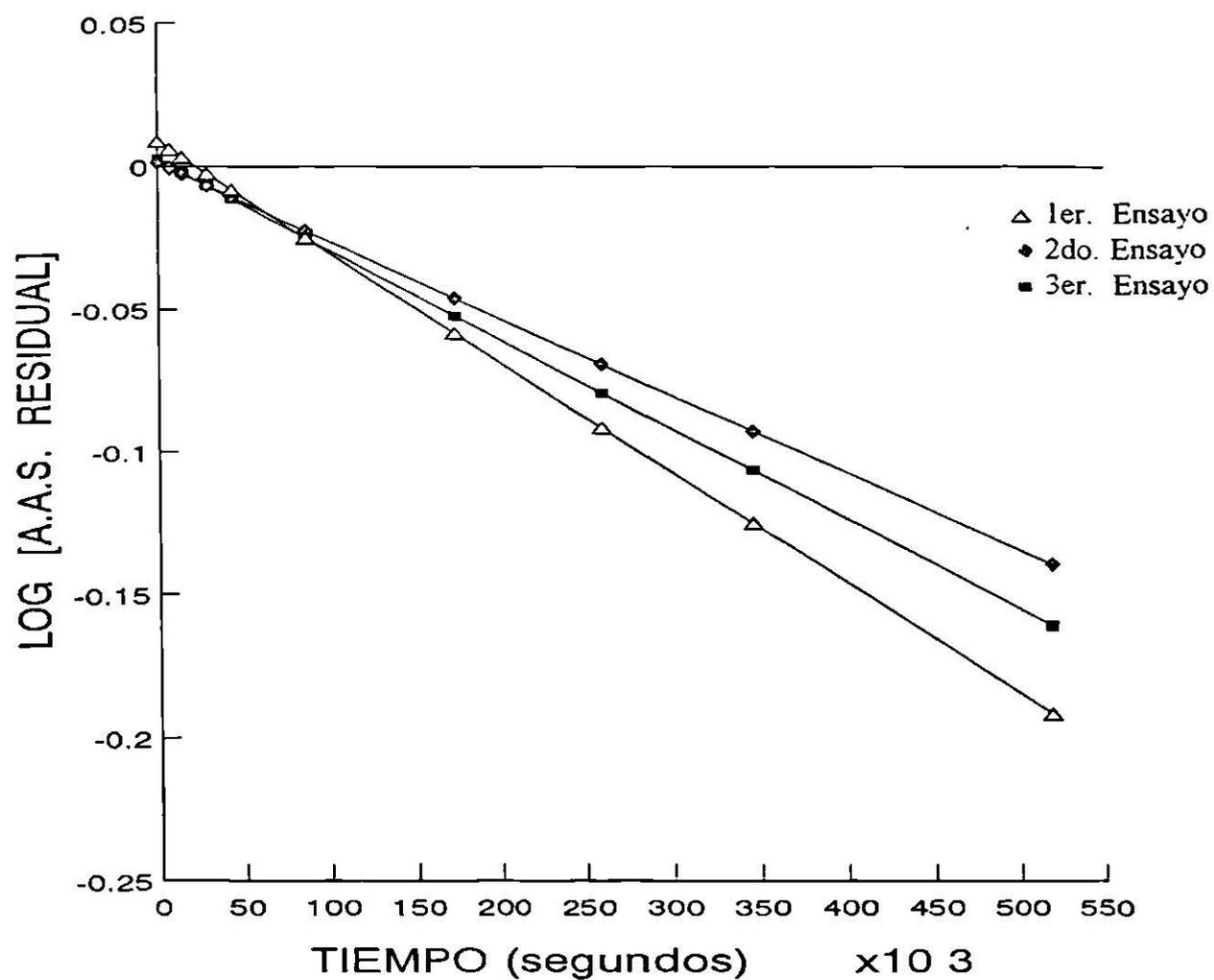


Figura 5

TABLA No. 22

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 25 °C

pH = 3.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO

Primer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200	345600	518400
ABS (1)	0.015	0.012	0.019	0.025	0.051	0.095	0.165	0.212	0.387
ABS (2)	0.015	0.011	0.019	0.025	0.050	0.096	0.160	0.204	0.388
\bar{x}	0.015	0.0115	0.019	0.025	0.0505	0.0955	0.1625	0.208	0.388
σ	0	0.0005	0	0	0.0005	0.0005	0.0025	0.0040	0.0005
C.V.(%)	0	4.034	0	0	0.99	0.5235	1.53	1.92	0.129

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200	345600	518400
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	1.46	1.15	1.81	2.35	4.61	8.62	14.58	18.62	34.62
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0190	0.0149	0.0236	0.0306	0.0601	0.1124	0.1901	0.2428	0.4510
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.981	0.9851	0.9764	0.9694	0.9399	0.8876	0.8099	0.7572	0.5490

Segundo Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200	345600	518400
ABS (1)	0.015	0.011	0.019	0.025	0.050	0.101	0.168	0.230	0.452
ABS (2)	0.014	0.013	0.020	0.025	0.048	0.099	0.169	0.225	0.459
\bar{x}	0.0145	0.012	0.0195	0.025	0.049	0.100	0.1685	0.2275	0.4555
σ	0.0005	0.0010	0.0005	0	0.0010	0.0010	0.0005	0.0025	0.0035
C.V. (%)	3.44	0.0833	2.56	0	2.04	1	0.2967	1.0989	0.7683

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200	345600	518400
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	1.41	1.19	1.86	2.35	4.48	9.02	15.11	20.36	40.64
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0183	0.0155	0.0242	0.0306	0.0584	0.1176	0.1970	0.2654	0.5299
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9817	0.9845	0.9758	0.9694	0.9416	0.8824	0.803	0.7346	0.4701

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 25 °C

pH = 3.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO

Tercer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200	345600	518400
ABS (1)	0.014	0.011	0.019	0.026	0.050	0.105	0.176	0.244	0.540
ABS (2)	0.013	0.012	0.019	0.026	0.050	0.106	0.178	0.239	0.525
\bar{x}	0.0135	0.0115	0.019	0.026	0.050	0.1055	0.177	0.2415	0.5325
σ	0.0005	0.0005	0	0	0	0.0005	0.0010	0.0025	0.0075
C.V. (%)	3.70	4.347	0	0	0	0.4739	0.5649	1.035	1.4084

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200	345600	518400
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	1.32	1.15	1.81	2.44	4.57	9.51	15.87	21.60	47.49
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0172	0.0149	0.0236	0.0318	0.0595	0.1240	0.2069	0.2816	0.6192
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9828	0.9851	0.9764	0.9682	0.9405	0.8761	0.7931	0.7184	0.3808

PARAMETROS ESTADISTICOS DEL ENSAYO DE ESTABILIDAD T=25 °C

pH = 3.0

ENSAYOS DE ESTABILIDAD	LOGARITMO DE LA VELOCIDAD DE DEGRADACION (LOG K)	PORCIENTO DE A.A.S DEGRADADO (%)	COEFICIENTE DE CORRELACION (r)
1	-5.9773	45.10	-0.9742
2	-5.8874	52.99	-0.9568
3	-5.7927	61.92	-0.9340

MEDIA DE LOG K (\bar{K})	-5.8858
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0753
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION (% C.V.)	1.2805
$\bar{K} \pm \sigma$	-5.8104 / -5.9611

ENSAYO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO
SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO
pH = 3.0 T = 25°C

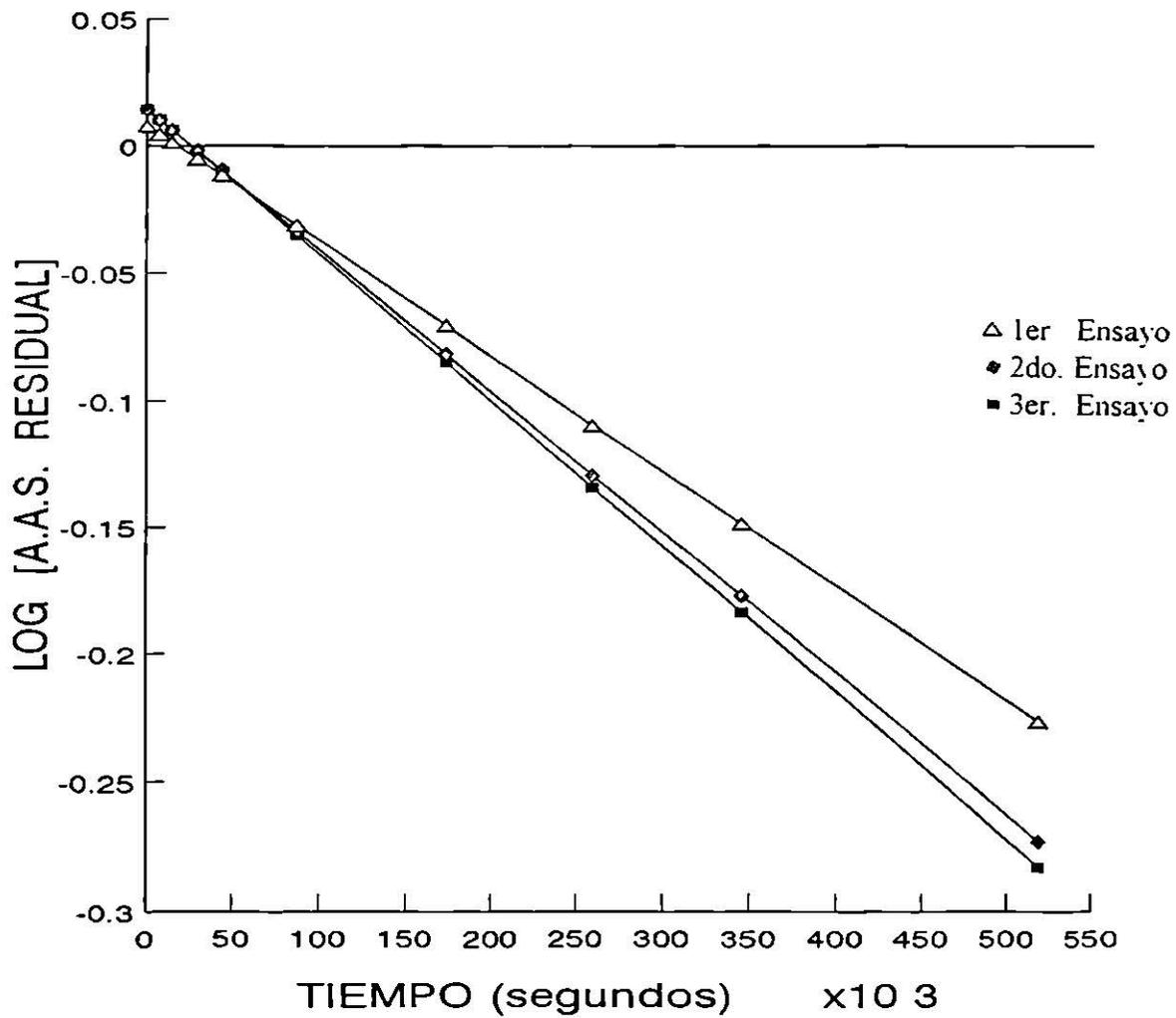


Figura 6

TABLA No. 23

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 25 °C

pH = 4.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO

Primer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
ABS (1)	0.024	0.032	0.051	0.080	0.156	0.0273	0.404
ABS (2)	0.024	0.032	0.051	0.076	0.161	0.272	0.412
\bar{x}	0.024	0.032	0.051	0.078	0.1585	0.2725	0.408
σ	0	0	0	0.002	0.0025	0.0005	0.0040
C.V. (%)	0	0	0	2.56	1.57	0.18	0.98

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	2.61	3.39	5.27	7.93	15.87	27.12	40.49
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0340	0.0442	0.0687	0.1034	0.2069	0.3536	0.5279
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.966	0.9558	0.9313	0.8966	0.7931	0.6464	0.4721

Segundo Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
ABS (1)	0.022	0.029	0.049	0.075	0.141	0.248	0.369
ABS (2)	0.021	0.029	0.044	0.076	0.140	0.250	0.357
\bar{x}	0.0215	0.029	0.0465	0.0755	0.1405	0.249	0.363
σ	0.0005	0	0.0025	0.0005	0.0005	0.0010	0.006
C.V. (%)	2.32	0	5.37	0.66	0.3558	0.4016	1.652

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	2.36	3.10	4.83	7.69	14.10	24.80	36.05
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0307	0.0404	0.0630	0.1003	0.1838	0.3533	0.4700
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9402	0.9305	0.9079	0.8706	0.8162	0.6767	0.530

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 25 °C

pH = 4.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO

Tercer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
ABS (1)	0.020	0.027	0.049	0.073	0.138	0.256	0.380
ABS (2)	0.020	0.029	0.047	0.073	0.138	0.256	0.380
\bar{x}	0.020	0.028	0.048	0.073	0.138	0.252	0.368
σ	0	0.0010	0.0010	0	0	0.0040	0.012
C.V. (%)	0	3.57	2.08	0	0	1.58	3.26

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	2.21	3.00	4.97	7.44	13.85	25.10	36.54
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0288	0.0391	0.0648	0.097	0.1807	0.3275	0.4764
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9712	0.9609	0.9352	0.8739	0.7902	0.6434	0.5236

PARAMETROS ESTADISTICOS DEL ENSAYO DE ESTABILIDAD T=25 °C

pH = 4.0

ENSAYOS DE ESTABILIDAD	LOGARITMO DE LA VELOCIDAD DE DEGRADACION (LOG K)	PORCIENTO DE A.A.S DEGRADADO (%)	COEFICIENTE DE CORRELACION (r)
1	-5.5534	52.79	-0.9742
2	-5.6520	52.99	-0.9568
3	-5.6067	61.92	-0.9340

MEDIA DE LOG K (\bar{K})	-5.6040
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0753
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION (% C.V.)	1.2805
$\bar{K} \pm \sigma$	-5.8104 / -5.9611

ENSAYO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO
SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO
pH = 4.0 T = 25°C

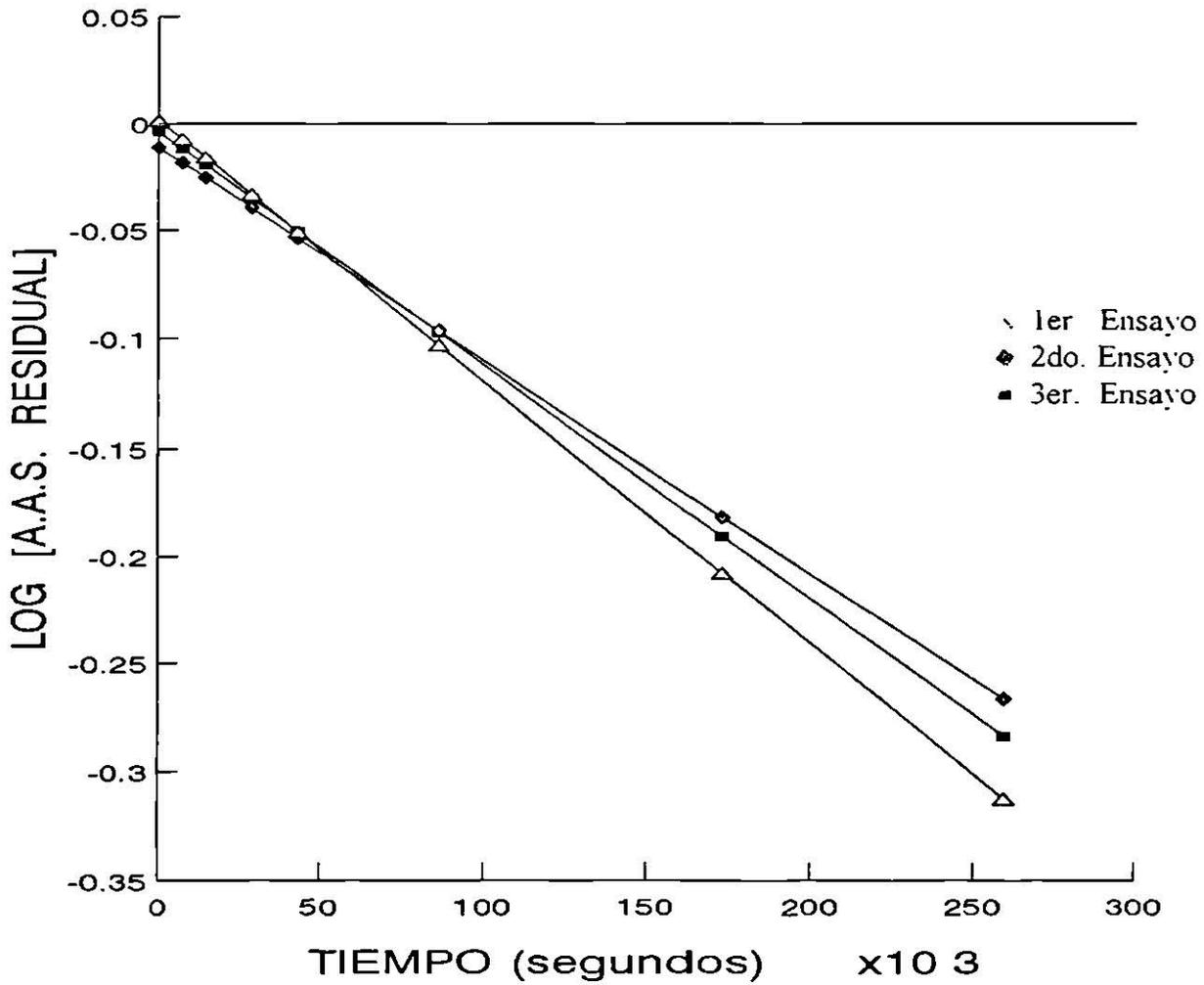


Figura 7

TABLA No. 24

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 25 °C

pH =5.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO

Primer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
ABS (1)	0.031	0.040	0.068	0.104	0.197	0.348	0.513
ABS (2)	0.029	0.039	0.068	0.096	0.197	0.343	0.507
\bar{x}	0.03	0.0395	0.068	0.1	0.197	0.3455	0.51
σ	0.0010	0.0005	0	0.0040	0	0.0025	0.003
C.V. (%)	3.33	1.26	0	4	0	0.723	0.588

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	2.25	3.14	5.82	8.82	17.94	31.89	47.34
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0293	0.0409	0.0758	0.1150	0.2339	0.4158	0.6173
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9707	0.9591	0.9242	0.885	0.7661	0.5842	0.3827

Segundo Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
ABS (1)	0.029	0.038	0.068	0.094	0.187	0.338	0.480
ABS (2)	0.026	0.038	0.066	0.098	0.189	0.336	0.478
\bar{x}	0.0275	0.038	0.067	0.096	0.188	0.337	0.479
σ	0.0015	0	0.0010	0.0020	0.0010	0.0010	0.0010
C.V. (%)	5.45	0	1.49	2.08	0.53	0.296	0.208

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	2.01	3.00	5.72	8.45	17.09	31.09	44.43
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0262	0.0391	0.0745	0.1101	0.2228	0.4034	0.5793
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9738	0.9609	0.9255	0.8899	0.7772	0.5946	0.4207

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 25 °C

pH = 5.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO

Tercer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
ABS (1)	0.025	0.077	0.066	0.098	0.184	0.336	0.499
ABS (2)	0.024	0.077	0.066	0.092	0.189	0.334	0.506
\bar{x}	0.0245	0.077	0.066	0.095	0.1865	0.335	0.5025
σ	0.0005	0	0	0.0030	0.0025	0.0010	0.0035
C.V. (%)	2.04	0	0	3.157	1.340	0.2985	0.6865

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	1.73	6.66	5.63	8.35	16.95	30.90	46.64
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0225	0.0868	0.0734	0.01088	0.2210	0.4029	0.6081
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9775	0.9132	0.9266	0.8912	0.779	0.5971	0.3919

PARAMETROS ESTADISTICOS DEL ENSAYO DE ESTABILIDAD T=25 °C

pH = 5.0

ENSAYOS DE ESTABILIDAD	LOGARITMO DE LA VELOCIDAD DE DEGRADACION (LOG K)	PORCIENTO DE A.A.S DEGRADADO (%)	COEFICIENTE DE CORRELACION (r)
1	-5.4416	61.73	-0.9945
2	-5.4813	57.93	-0.9977
3	-5.4609	60.81	-0.9904

MEDIA DE LOG K (\bar{K})	-5.4612
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0162
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION (% C.V.)	0.2968
$\bar{K} \pm \sigma$	-5.4450 / -5.4774

ENSAYO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO
SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO
pH = 5.0 T = 25°C

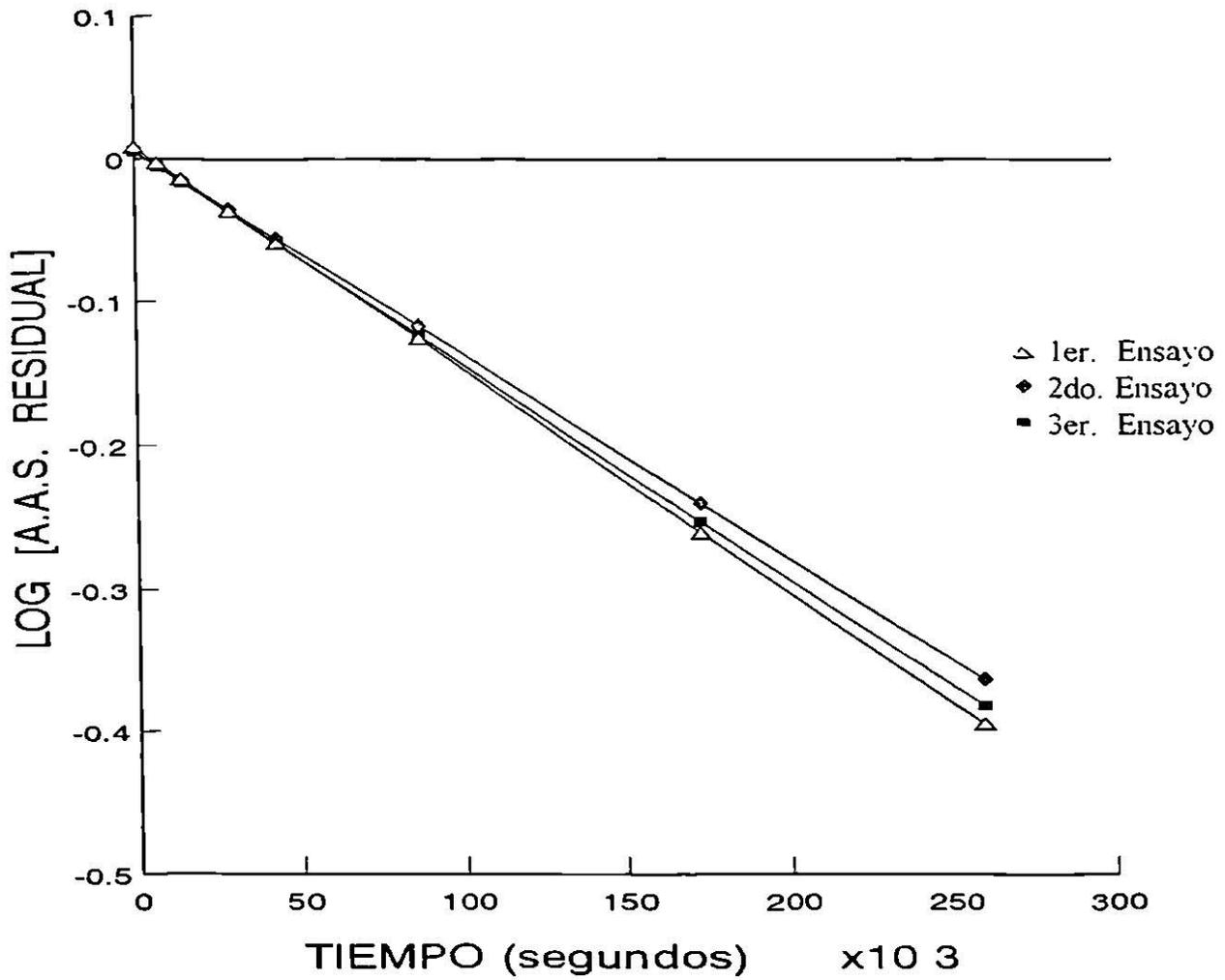


Figura 8

TABLA No. 25

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 25 °C

pH = 6.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO

Primer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
ABS (1)	0.027	0.034	0.064	0.1062	0.195	0.355	0.503
ABS (2)	0.024	0.035	0.069	0.102	0.197	0.350	0.496
\bar{x}	0.0255	0.0345	0.0665	0.102	0.196	0.3525	0.4992
σ	0.0015	0.0005	0.0025	0	0.0010	0.0025	0.0035
C.V. (%)	5.88	1.44	3.75	0	0.51	0.70	0.070

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	2.39	3.16	5.89	8.92	16.94	30.29	42.83
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0311	0.0412	0.0768	0.1163	0.2208	0.3949	0.5585
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9689	0.9588	0.9232	0.8837	0.7792	0.6051	0.4415

Segundo Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
ABS (1)	0.023	0.036	0.074	0.099	0.194	0.347	0.491
ABS (2)	0.022	0.037	0.071	0.101	0.187	0.347	0.490
\bar{x}	0.0225	0.0365	0.0725	0.100	0.1905	0.347	0.4905
σ	0.0005	0.0005	0.0015	0.0010	0.0035	0	0.0005
C.V. (%)	2.22	1.37	2.06	1	1.83	0	0.1019

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	2.14	3.33	6.40	8.75	16.47	29.82	42.06
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0279	0.0434	0.0834	0.1141	0.2147	0.3888	0.5484
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9721	0.9566	0.9166	0.8859	0.7853	0.6112	0.4516

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 25 °C

pH = 6.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO

Tercer Ensayo
TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
ABS (1)	0.021	0.037	0.062	0.101	0.193	0.354	0.542
ABS (2)	0.020	0.039	0.064	0.101	0.192	0.340	0.537
\bar{x}	0.0205	0.038	0.063	0.101	0.1925	0.347	0.5395
σ	0.0005	0.0010	0.0010	0	0.0005	0.0070	0.0025
C.V. (%)	2.43	2.63	1.58	0	0.26	2.01	0.46

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	1.97	3.46	5.59	8.83	16.64	29.82	46.24
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0256	0.0451	0.0728	0.1151	0.2169	0.3888	0.6029
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9744	0.9549	0.9272	0.8849	0.7831	0.6112	0.3971

PARAMETROS ESTADISTICOS DEL ENSAYO DE ESTABILIDAD T=25 °C

pH = 6.0

ENSAYOS DE ESTABILIDAD	LOGARITMO DE LA VELOCIDAD DE DEGRADACION (LOG K)	PORCIENTO DE A.A.S DEGRADADO (%)	COEFICIENTE DE CORRELACION (r)
1	-5.5085	55.85	-0.9984
2	-5.5214	54.84	-0.9986
3	-5.4644	60.29	-0.9913

MEDIA DE LOG K (\bar{K})	-5.4981
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0244
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION (% C.V.)	0.4438
$K \pm \sigma$	-5.4736 / -5.5225

ENSAYO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO
SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO
pH = 6.0 T = 25°C

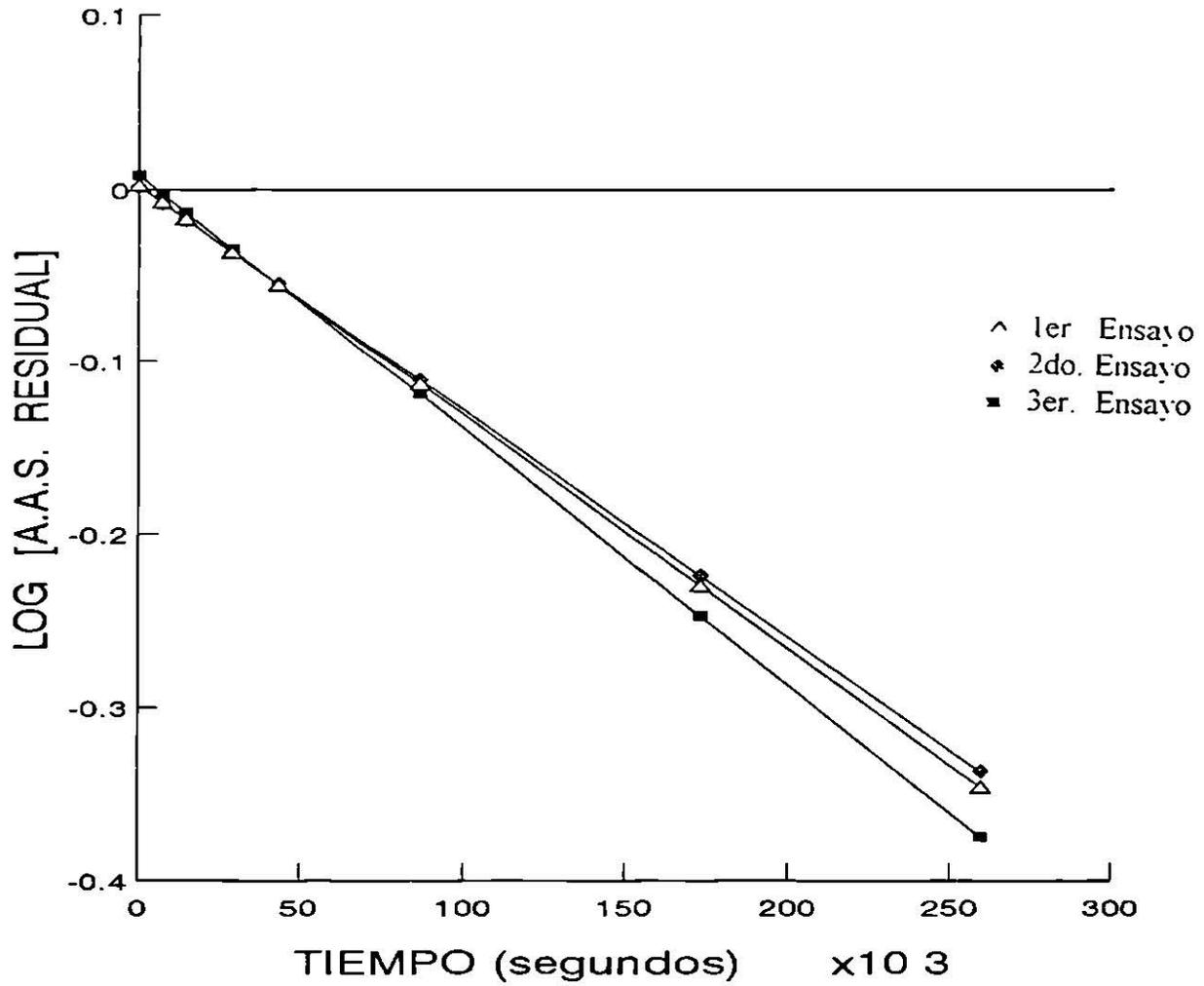


Figura 9

TABLA No. 26

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 25 °C

pH = 7.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO

Primer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
ABS (1)	0.027	0.038	0.067	0.100	0.194	0.354	0.510
ABS (2)	0.027	0.037	0.068	0.097	0.178	0.342	0.537
\bar{x}	0.027	0.0375	0.0675	0.0985	0.186	0.348	0.5235
σ	0	0.0005	0.0005	0.0015	0.008	0.006	0.00135
C.V. (%)	0	1.33	0.74	1.52	4.30	1.72	2.57

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	3.09	4.12	7.07	10.11	18.70	34.61	51.83
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0402	0.0537	0.0921	0.1317	0.2438	0.3513	0.6758
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9598	0.9463	0.9079	0.8683	0.7562	0.5487	0.3242

Segundo Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
ABS (1)	0.032	0.065	0.076	0.108	0.201	0.354	0.512
ABS (2)	0.034	0.043	0.074	0.110	0.201	0.352	0.511
\bar{x}	0.033	0.054	0.075	0.109	0.201	0.353	0.511
σ	0.0010	0.011	0.0010	0.0010	0	0.0010	0.0005
C.V. (%)	3.03	20.37	1.33	0.917	0	0.2832	0.0977

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	3.68	5.74	7.80	11.14	20.17	35.10	50.66
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0479	0.0748	0.1017	0.1452	0.2630	0.4577	0.6606
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9521	0.9252	0.8983	0.8548	0.737	0.5423	0.3394

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 25 °C

pH = 7.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO

Tercer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
ABS (1)	0.019	0.037	0.059	0.103	0.185	0.332	0.469
ABS (2)	0.020	0.038	0.059	0.105	0.198	0.346	0.497
\bar{x}	0.0195	0.0375	0.059	0.140	0.1915	0.339	0.483
σ	0.0005	0.0005	0	0.0010	0.0065	0.007	0.014
C.V. (%)	2.56	1.33	0	0.96	3.39	2.06	2.89

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	2.36	4.12	6.23	10.65	19.24	33.72	47.86
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0307	0.0537	0.812	0.1388	0.2508	0.4397	0.6240
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9693	0.9463	0.9188	0.8612	0.7492	0.5603	0.376

PARAMETROS ESTADISTICOS DEL ENSAYO DE ESTABILIDAD T=25 °C

pH = 7.0

ENSAYOS DE ESTABILIDAD	LOGARITMO DE LA VELOCIDAD DE DEGRADACION (LOG K)	PORCIENTO DE A.A.S DEGRADADO (%)	COEFICIENTE DE CORRELACION (r)
1	-5.3794	55.85	-0.9900
2	-5.4001	54.84	-0.9939
3	-5.4329	60.29	-0.9971

MEDIA DE LOG K (\bar{K})	-5.4041
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0220
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION (% C.V.)	0.4075
$\bar{K} \pm \sigma$	-5.3821 / -5.4261

ENSAYO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO
SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO
pH = 7.0 T = 25°C

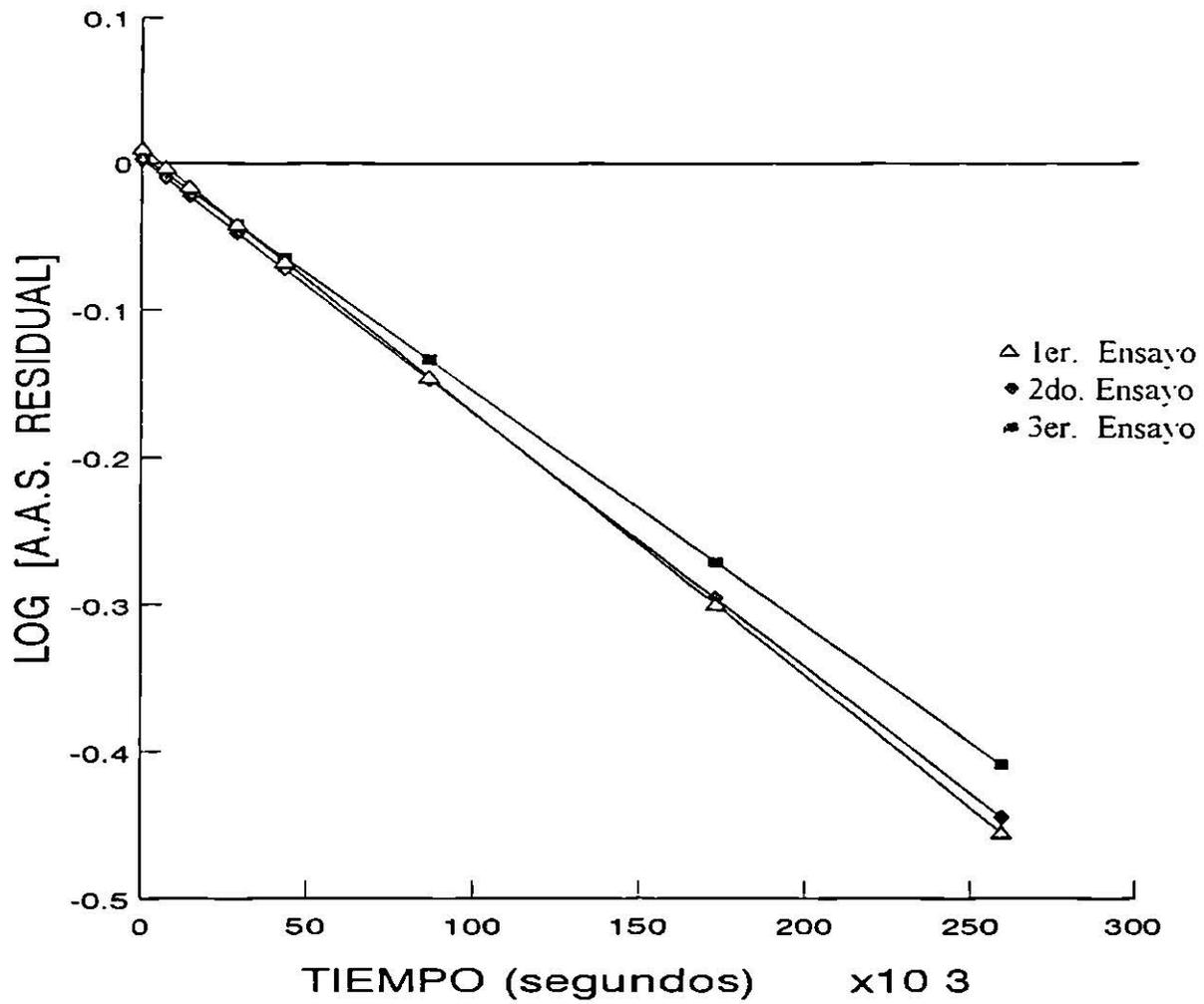


Figura 10

TABLA No. 27

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 25 °C

pH = 8.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO

Primer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
ABS (1)	0.029	0.042	0.071	0.112	0.214	0.385	0.549
ABS (2)	0.027	0.039	0.073	0.113	0.214	0.379	0.547
\bar{x}	0.028	0.0405	0.072	0.1125	0.214	0.382	0.548
σ	0.0010	0.0015	0.0010	0.0005	0	0.0030	0.0010
C.V. (%)	3.57	3.70	1.388	0.444	0	0.7853	0.1824

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	1.69	2.93	6.07	10.09	20.19	36.89	53.40
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0220	0.0382	0.791	0.1315	0.2632	0.4810	0.6963
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.978	0.9618	0.921	0.8685	0.7368	0.519	0.3037

Segundo Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
ABS (1)	0.029	0.042	0.083	0.110	0.209	0.382	0.554
ABS (2)	0.031	0.039	0.078	0.110	0.214	0.381	0.561
\bar{x}	0.03	0.0405	0.0805	0.110	0.215	0.3815	0.5575
σ	0.0010	0.0015	0.0025	0	0.0025	0.0005	0.0035
C.V. (%)	3.33	3.70	3.10	0	1.18	0.1310	0.6278

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	1.89	2.93	6.91	9.85	19.94	36.84	54.34
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0246	0.0382	0.0901	0.1284	0.2600	0.4803	0.7085
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9754	0.9618	0.9099	0.8716	0.74	0.5197	0.2915

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 25 °C

pH = 8.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO

Tercer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
ABS (1)	0.025	0.039	0.074	0.110	0.204	0.385	0.572
ABS (2)	0.027	0.039	0.073	0.110	0.209	0.385	0.572
\bar{x}	0.026	0.039	0.0735	0.110	0.2065	0.3855	0.573
σ	0.010	0	0.0005	0	0.0025	0.0012	0.0010
C.V.(%)	3.84	0	0.68	0	1.21	0.311	0.174

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	1.49	2.78	6.22	9.85	19.44	37.24	55.89
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0194	0.0362	0.0811	0.1284	0.2534	0.4856	0.7288
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9806	0.9638	0.9189	0.8716	0.7466	0.8144	0.2712

PARAMETROS ESTADISTICOS DEL ENSAYO DE ESTABILIDAD T=25 °C

pH = 8.0

ENSAYOS DE ESTABILIDAD	LOGARITMO DE LA VELOCIDAD DE DEGRADACION (LOG K)	PORCIENTO DE A.A.S DEGRADADO (%)	COEFICIENTE DE CORRELACION (r)
1	-5.3433	69.63	-0.9937
2	-5.3325	70.85	-0.9911
3	-5.3082	72.88	-0.9880

MEDIA DE LOG K (\bar{K})	-5.328
DESVIACION ESTANDAR S	0.0146
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION (% C.V.)	-0.2754
$\bar{K} \pm \sigma$	-5.3133 / -5.3439

ENSAYO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO
SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO
pH = 8.0 T = 25°C

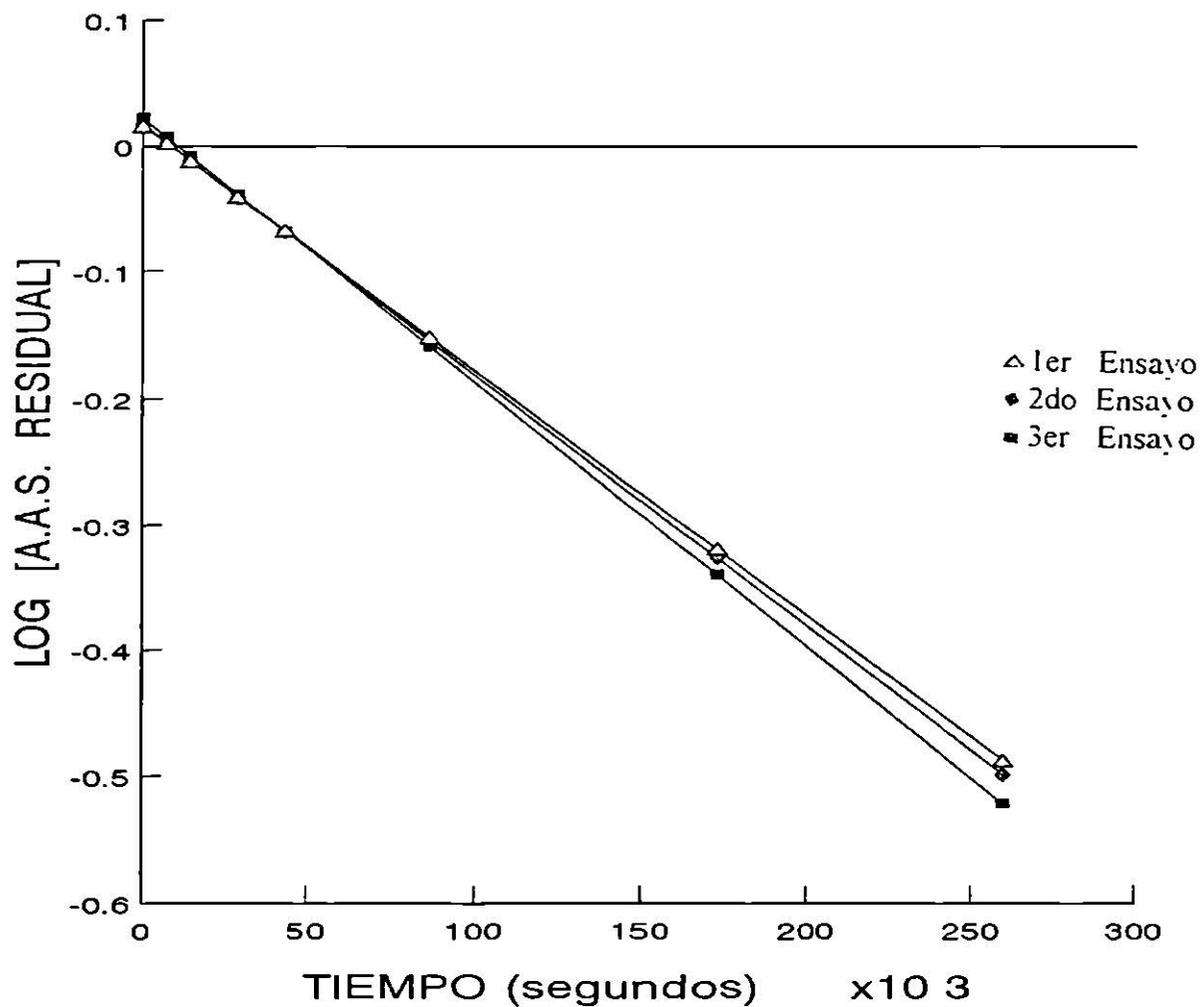


Figura 11

TABLA No. 28

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 25 °C

pH = 9.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO

Primer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
ABS (1)	0.031	0.050	0.099	0.134	0.230	0.408	0.559
ABS (2)	0.031	0.050	0.101	0.133	0.226	0.413	0.559
\bar{x}	0.031	0.050	0.100	0.1335	0.0228	0.4105	0.559
σ	0	0	0.0010	0.0005	0.002	0.0025	0
C.V.(%)	0	0	1.00	0.3745	0.8771	0.6090	0

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	2.92	4.76	9.61	12.86	22.02	39.71	54.10
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0380	0.620	0.1253	0.1676	0.2871	0.5178	0.7054
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.962	0.938	0.8747	0.8324	0.7129	0.4822	0.2946

Segundo Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
ABS (1)	0.027	0.048	0.094	0.130	0.220	0.398	0.524
ABS (2)	0.027	0.048	0.094	0.132	0.220	0.388	0.532
\bar{x}	0.027	0.048	0.094	0.131	0.220	0.393	0.528
σ	0	0	0	0.001	0	0.0115	0.0004
C.V. (%)	0	0	0	0.4633	0	1.272	0.7575

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	2.53	4.57	9.02	12.61	21.24	38.01	51.10
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0329	0.0595	0.1176	0.1644	0.2769	0.4956	0.6663
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9671	0.9405	0.88024	0.8356	0.7232	0.5044	0.3337

SISTEMA DE BIBLIOTECAS



UNIVERSIDAD AUTONOMA
DE
SAN LUIS POTOSI

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 25 °C

pH = 9.0
SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO

Tercer Ensayo
TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
ABS (1)	0.028	0.048	0.092	0.127	0.222	0.384	0.538
ABS (2)	0.028	0.048	0.093	0.129	0.220	0.380	0.544
\bar{x}	0.028	0.048	0.0925	0.128	0.221	0.383	0.541
σ	0	0	0.0005	0.001	0.001	0.002	0.003
C.V. (%)	0	0	0.54	0.7812	0.4524	0.5235	0.5545

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	2.63	4.57	8.88	12.32	21.34	36.94	52.36
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0342	0.0595	0.1157	0.1606	0.2782	0.4816	0.6827
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9658	0.9405	0.8843	0.8394	0.7218	0.5184	0.3173

PARAMETROS ESTADISTICOS DEL ENSAYO DE ESTABILIDAD T=25 °C
pH = 9.0

ENSAYOS DE ESTABILIDAD	LOGARITMO DE LA VELOCIDAD DE DEGRADACION (LOG K)	PORCIENTO DE A.A.S DEGRADADO (%)	COEFICIENTE DE CORRELACION (r)
1	-5.3373	70.54	-0.9967
2	-5.3814	66.63	-0.9986
3	-5.3689	68.27	-0.9954

MEDIA DE LOG K (\bar{K})	-5.3625
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0185
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION (% C.V.)	0.3460
$\bar{K} \pm \sigma$	-5.3439 / -5.3810

ENSAYO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO
SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO
pH = 9.0 T = 25°C

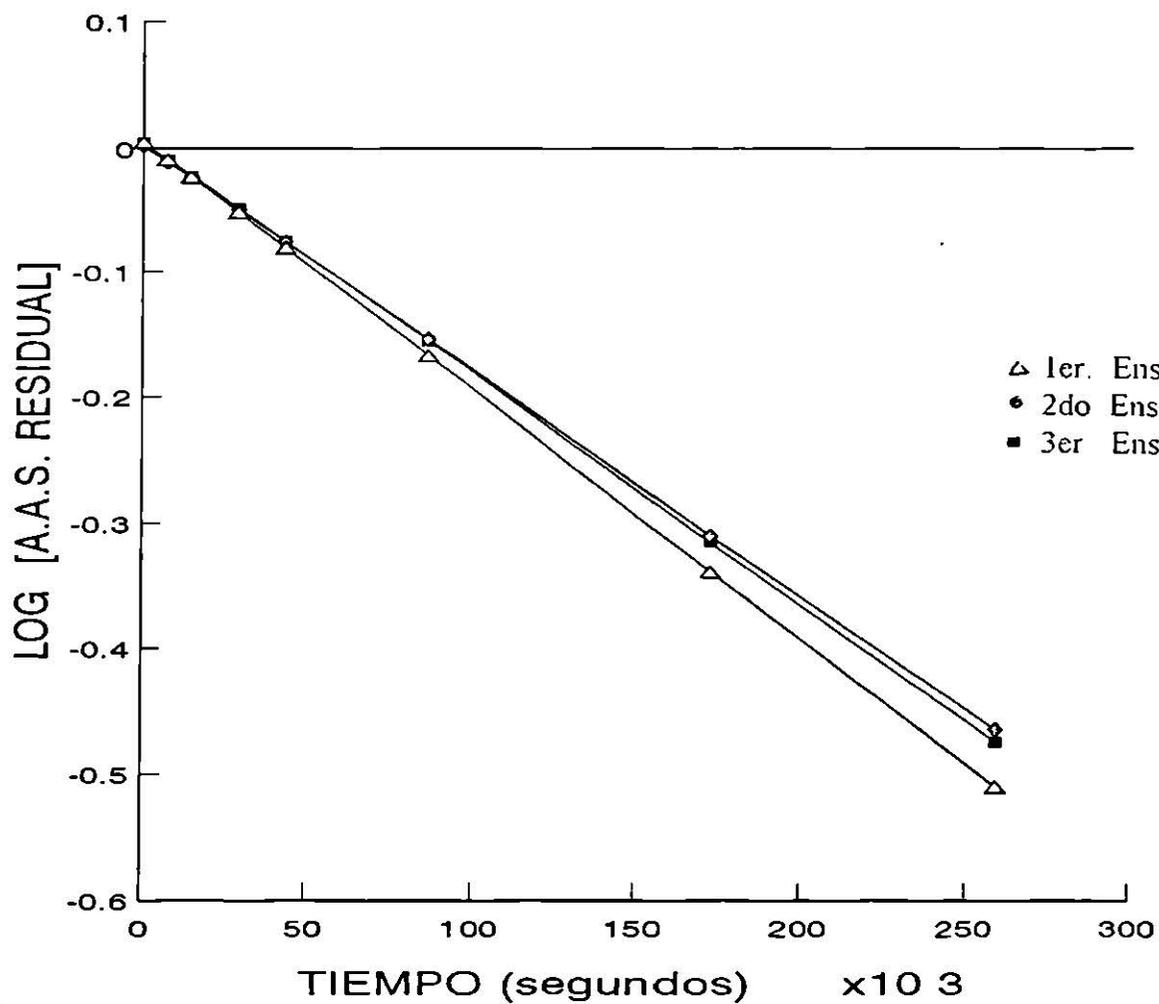


Figura 12

TABLA No. 29

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 25 °C

pH = 11.0

SOLUCION REGULADORA DE HIDROXIDO DE SODIO 0.05 M

Primer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
ABS (1)	0.500	0.525	0.556	0.576	0.610	0.726	0.854
ABS (2)	0.475	0.485	0.560	0.577	0.611	0.726	0.854
\bar{x}	0.4875	0.505	0.558	0.5765	0.6105	0.739	0.840
σ	0.0125	0.02	0.002	0.0005	0.0005	0.013	0.014
C.V. (%)	2.56	3.96	0.35	0.086	0.081	1.75	1.66

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	45.36	47.01	52.01	53.76	56.96	69.09	78.61
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.5914	0.6130	0.6782	0.7010	0.7427	0.9009	1.025
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.4086	0.387	0.3218	0.299	0.2573	0.0991	-0.0250

Segundo Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
ABS (1)	0.403	0.439	0.452	0.466	0.500	0.605	0.703
ABS (2)	0.403	0.419	0.467	0.457	0.514	0.610	0.712
\bar{x}	0.403	0.429	0.4295	0.4615	0.507	0.6075	0.7075
σ	0	0.01	0.075	0.0045	0.007	0.0025	0.0045
C.V. (%)	0	2.33	1.63	0.97	1.38	0.411	0.6360

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	37.39	39.84	42.72	42.91	47.20	56.68	66.11
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.4875	0.5195	0.5570	0.5595	0.6154	0.7391	0.8620
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.5125	0.4802	0.443	0.4405	0.3846	0.2609	0.138

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 25 °C

pH = 11.0

SOLUCION REGULADORA DE HIDROXIDO DE SODIO 0.05 M

Tercer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
ABS (1)	0.309	0.327	0.355	0.368	0.442	0.581	0.705
ABS (2)	0.300	0.331	0.350	0.368	0.442	0.581	0.705
\bar{x}	0.3045	0.329	0.3525	0.3675	0.443	0.578	0.704
σ	0.0045	0.0020	0.0025	0.005	0.001	0.003	0.001
C.V. (%)	1.47	0.60	0.70	0.136	0.225	0.519	0.1420

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	28.10	30.41	33.57	34.04	41.16	53.90	65.78
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.3664	0.3965	0.4377	0.4438	0.5367	0.7028	0.8577
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.6336	0.6035	0.5623	0.5562	0.4633	0.2972	0.1423

PARAMETROS ESTADISTICOS DEL ENSAYO DE ESTABILIDAD T=25 °C

pH = 11.0

ENSAYOS DE ESTABILIDAD	LOGARITMO DE LA VELOCIDAD DE DEGRADACION (LOG K)	PORCIENTO DE A.A.S DEGRADADO (%)	COEFICIENTE DE CORRELACION (r)
1	-5.0871	100.00	-0.9842
2	-5.3123	86.20	-0.9862
3	-5.2483	85.77	-0.9867

MEDIA DE LOG K (\bar{K})	-5.2159
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0947
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION (% C.V.)	1.8165
$\bar{K} \pm \sigma$	-5.1211 / -5.3106

ENSAYO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO
SOLUCION DE HIDROXIDO DE SODIO 0.05 M
pH = 11.0 T = 25°C

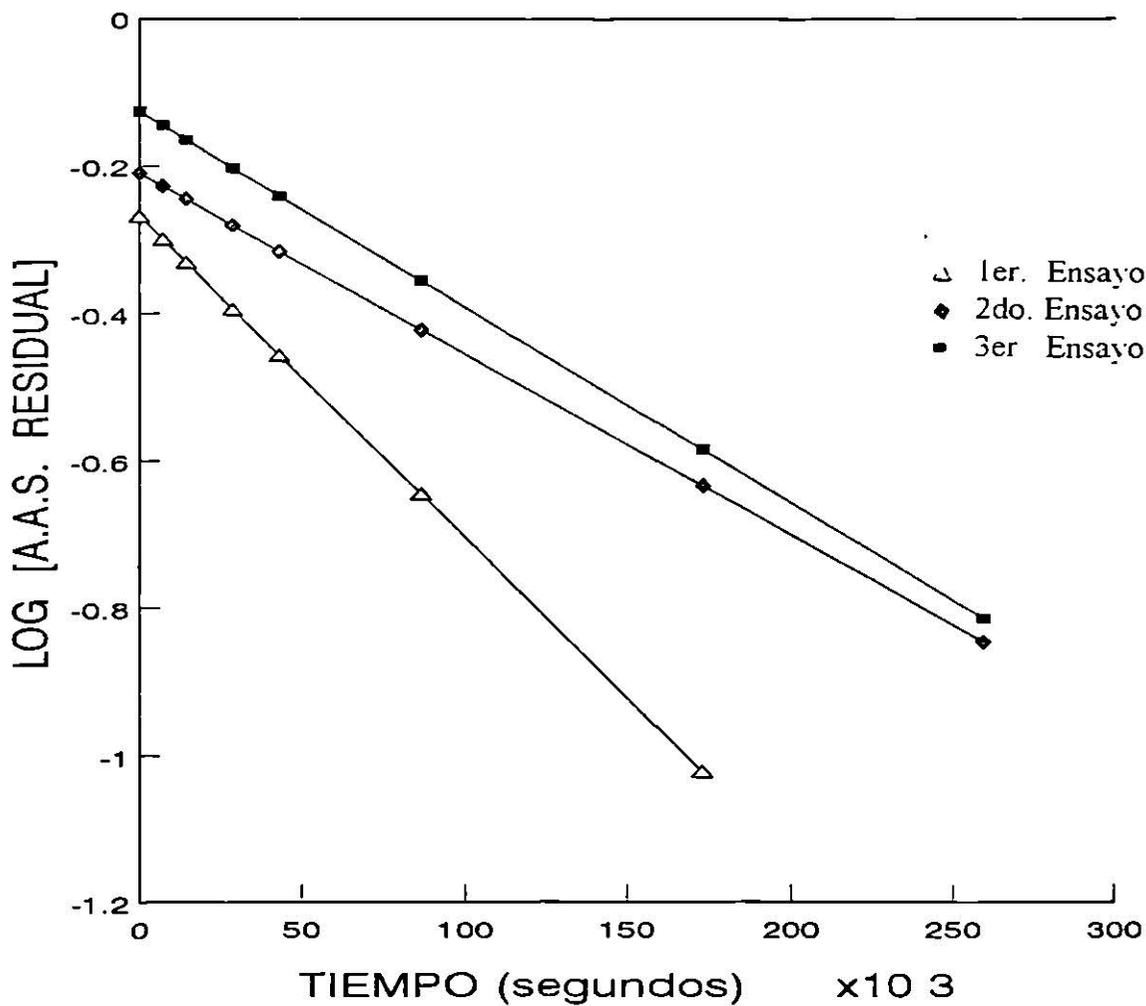


Figura 13

TABLA No. 30

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 25 °C

pH = 13.0

SOLUCION REGULADORA DE HIDROXIDO DE SODIO 0.1 M

Primer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
ABS (1)	0.700	0.720	0.725	0.776	0.792	0.816	0.942
ABS (2)	0.720	0.711	0.734	0.776	0.777	0.872	0.895
\bar{x}	0.710	0.7155	0.7295	0.776	0.7845	0.844	0.9185
σ	0.001	0.0045	0.0045	0	0.0075	0.028	0.0235
C.V. (%)	1.40	0.62	0.616	0	0.9560	3.3175	2.55

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	65.61	66.13	67.44	71.79	72.59	78.16	85.14
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.8555	0.8623	0.8794	0.9361	0.9465	1.019	1.110
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.1445	0.1377	0.1206	0.0639	0.0535	-0.019	-0.110

Segundo Ensayo

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
ABS (1)	0.736	0.725	0.778	0.786	0.784	0.881	0.959
ABS (2)	0.702	0.721	0.758	0.770	0.780	0.877	0.964
\bar{x}	0.719	0.723	0.768	0.778	0.782	0.879	0.9615
σ	0.017	0.020	0.010	0.008	0.002	0.002	0.0025
C.V. (%)	2.36	0.27	1.30	1.028	0.255	0.227	0.260

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	66.46	66.83	71.05	71.09	72.36	81.44	89.17
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.8666	0.8714	0.9264	0.9386	0.9435	1.0619	1.1627
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.1334	0.1286	0.0736	0.614	0.0565	-0.0619	-0.1627

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 25 °C

pH = 13.0

SOLUCION REGULADORA DE HIDROXIDO DE SODIO 0.1 M

Tercer Ensayo
TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
ABS (1)	0.733	0.745	0.755	0.766	0.813	0.913	0.978
ABS (2)	0.716	0.718	0.751	0.745	0.795	0.902	0.971
\bar{x}	0.7245	0.7315	0.753	0.7555	0.8045	0.9075	0.9745
σ	0.0085	0.00135	0.002	0.0105	0.0085	0.0055	0.0035
C.V. (%)	1.17	1.84	0.26	1.38	1.056	0.60	0.359

TIEMPO (segundos)

	7200	14400	28800	43200	86400	172800	259200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	66.97	97.63	69.64	69.87	74.46	84.11	90.36
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.8732	0.8818	0.9081	0.9111	0.9709	1.0967	1.1786
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.1268	0.1182	0.0919	0.0889	0.0291	-0.0967	-0.1786

PARAMETROS ESTADISTICOS DEL ENSAYO DE ESTABILIDAD T=25 °C

pH = 13.0

ENSAYOS DE ESTABILIDAD	LOGARITMO DE LA VELOCIDAD DE DEGRADACION (LOG K)	PORCIENTO DE A.A.S DEGRADADO (%)	COEFICIENTE DE CORRELACION (r)
1	-4.8661	100.00	-0.9226
2	-4.9538	100.00	-0.8540
3	-4.7325	100.00	-0.9760

MEDIA DE LOG K (\bar{K})	-4.8508
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0909
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION (% C.V.)	1.8757
$\bar{K} \pm \sigma$	-4.7598 / -4.9417

ENSAYO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO
SOLUCION DE HIDROXIDO DE SODIO 0.05 M
pH = 13.0 T = 25°C

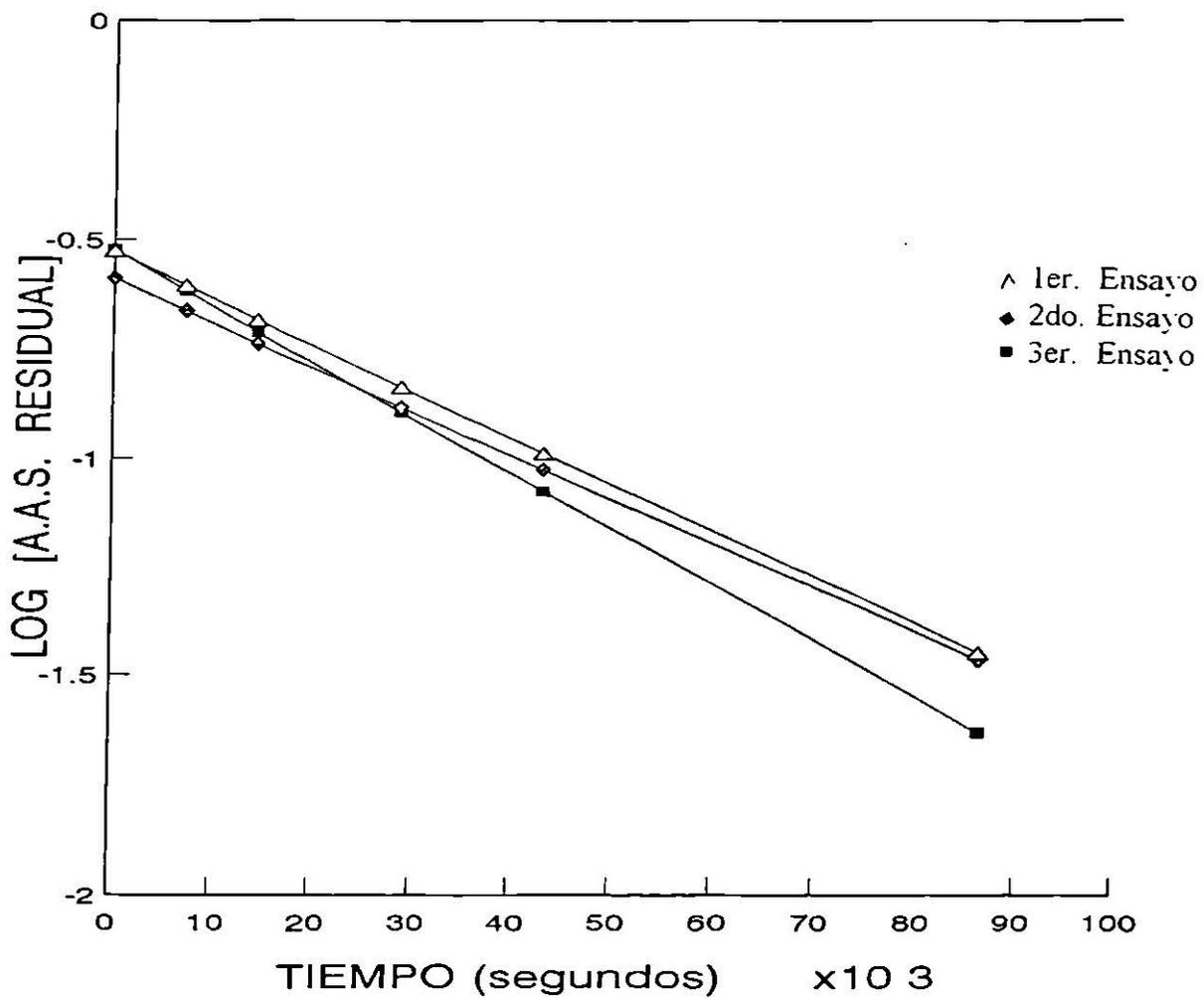


Figura 14

4.4.5. Desarrollo de estudio de estabilidad del ácido acetilsalicílico en solución acuosa en función del pH a temperatura de 50°C.

En la Tabla 31 se desglosan los resultados obtenidos en los tres ensayos de estabilidad de una solución acuosa de ácido acetilsalicílico a pH de 1.0 (solución reguladora de ácido clorhídrico) y temperatura de 50°C.

Para cada ensayo se muestran los valores de Absorbancia (ABS) para cada una de las dos muestras que se tomaron a los tiempos señalados en la Tabla 4. Se indica el *promedio de las dos absorbancias* (\bar{x}), la *desviación estándar* (σ) y el *porcentaje de coeficiente de variación* (C.V.%)

Asimismo se indican los valores de la *Concentración de Acido Salicílico* (Conc. A.S.) a los distintos tiempos de muestreo, la *Concentración de Acido Acetilsalicílico degradado* (Conc. A.A.S. Degradado), y la *Concentración de Acido Acetilsalicílico Residual o Inalterado* en la solución en estudio (Conc. A.A.S. Residual).

Finalmente se muestran los parámetros estadísticos del ensayo de estabilidad realizado a pH de 1 y temperatura de 50°C. En ellos se incluyen los coeficientes de correlación de las representaciones gráficas del *logaritmo de la concentración residual de ácido acetilsalicílico* en función del *tiempo* para cada uno de los tres ensayos realizados, los tres valores de *logaritmo de la constantes de velocidad de degradación* (*Log K*) del proceso, el valor promedio de éstos, con su desviación estándar y coeficiente de variación en porcentaje.

En la Figura 15 se muestran las representaciones gráficas del *logaritmo de la concentración residual de ácido acetilsalicílico* en función del *tiempo* correspondientes a cada uno de tres ensayos de estabilidad de aspirina realizados a pH de 1 y temperatura de 50°C.

Los resultados obtenidos en los estudios de estabilidad de soluciones acuosas de ácido acetilsalicílico en los valores de pH de 2 a pH de 13 se desglosan a partir de la Tablas 32 hasta la Tabla 42 . Asimismo, las gráficas de log de la concentración de aspirina residual en función del tiempo se muestran, para cada uno de los valores de pH estudiados, a partir de la Figura 16 hasta la Figura 26.

TABLA No. 31

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 50 C

pH = 1.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO

Primer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.076	0.102	0.132	0.154	0.190	0.232	0.271	0.321
ABS (2)	0.086	0.110	0.146	0.166	0.203	0.261	0.281	0.324
\bar{x}	0.081	0.106	0.139	0.160	0.1965	0.2465	0.276	0.3375
σ	0.005	0.004	0.007	0.006	0.0065	0.0145	0.005	0.0165
C.V. (%)	6.1728	3.7735	5.0359	3.750	3.3078	5.8823	1.8115	4.8888

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	9.30	12.44	16.59	19.23	23.81	30.10	33.80	41.53
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.1212	0.1622	0.2163	0.2507	0.3104	0.3925	0.4407	0.5415
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.8788	0.8378	0.7837	0.7493	0.6895	0.6074	0.5592	0.4584

Segundo Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.083	0.112	0.146	0.190	0.200	0.210	0.317	0.371
ABS (2)	0.098	0.120	0.149	0.193	0.215	0.261	0.321	0.366
\bar{x}	0.0905	0.116	0.1475	0.1915	0.2075	0.2355	0.319	0.3685
σ	0.0075	0.004	0.0015	0.0015	0.0075	0.0255	0.002	0.0025
C.V. (%)	8.2872	3.4482	1.0169	0.7832	3.6144	10.8280	0.6269	0.6784

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	10.50	13.70	17.66	23.19	25.20	28.71	39.20	45.42
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.1369	0.1786	0.2302	0.3023	0.3286	0.3743	0.5111	0.5922
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.8630	0.8213	0.7697	0.6976	0.6713	0.6256	0.4889	0.4078

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 50 °C

pH = 1.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO

Tercer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.062	0.093	0.123	0.156	0.160	0.218	0.251	0.300
ABS (2)	0.078	0.103	0.130	0.165	0.189	0.228	0.283	0.300
\bar{x}	0.078	0.098	0.1265	0.1605	0.1745	0.223	0.283	0.300
σ	0.008	0.005	0.0035	0.0045	0.0145	0.005	0.016	0
C.V. (%)	11.4285	5.1020	2.7667	2.8037	8.3094	2.2421	5.9925	0

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	7.92	11.4	15.02	19.29	21.05	27.14	32.67	36.82
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.1032	0.1491	0.1958	0.2515	0.2744	0.3539	0.4260	0.4810
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.8967	0.8509	0.8042	0.7485	0.7256	0.6461	0.574	0.5199

PARAMETROS ESTADISTICOS DEL ENSAYO DE ESTABILIDAD T=50 °C

pH = 1.0

ENSAYOS DE ESTABILIDAD	LOGARITMO DE LA VELOCIDAD DE DEGRADACION (LOG K)	PORCIENTO DE A.A.S DEGRADADO (%)	COEFICIENTE DE CORRELACION (r)
1	-4.0584	54.15	-0.9868
2	-3.9976	59.22	-0.9734
3	-4.1192	48.01	-0.9943

MEDIA DE LOG K (\bar{K})	-4.0584
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0496
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION (% C.V.)	1.2232
$\bar{K} \pm \sigma$	-4.0087 / -4.1080

ENSAYO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO
SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO
pH = 1.0 T = 50°C

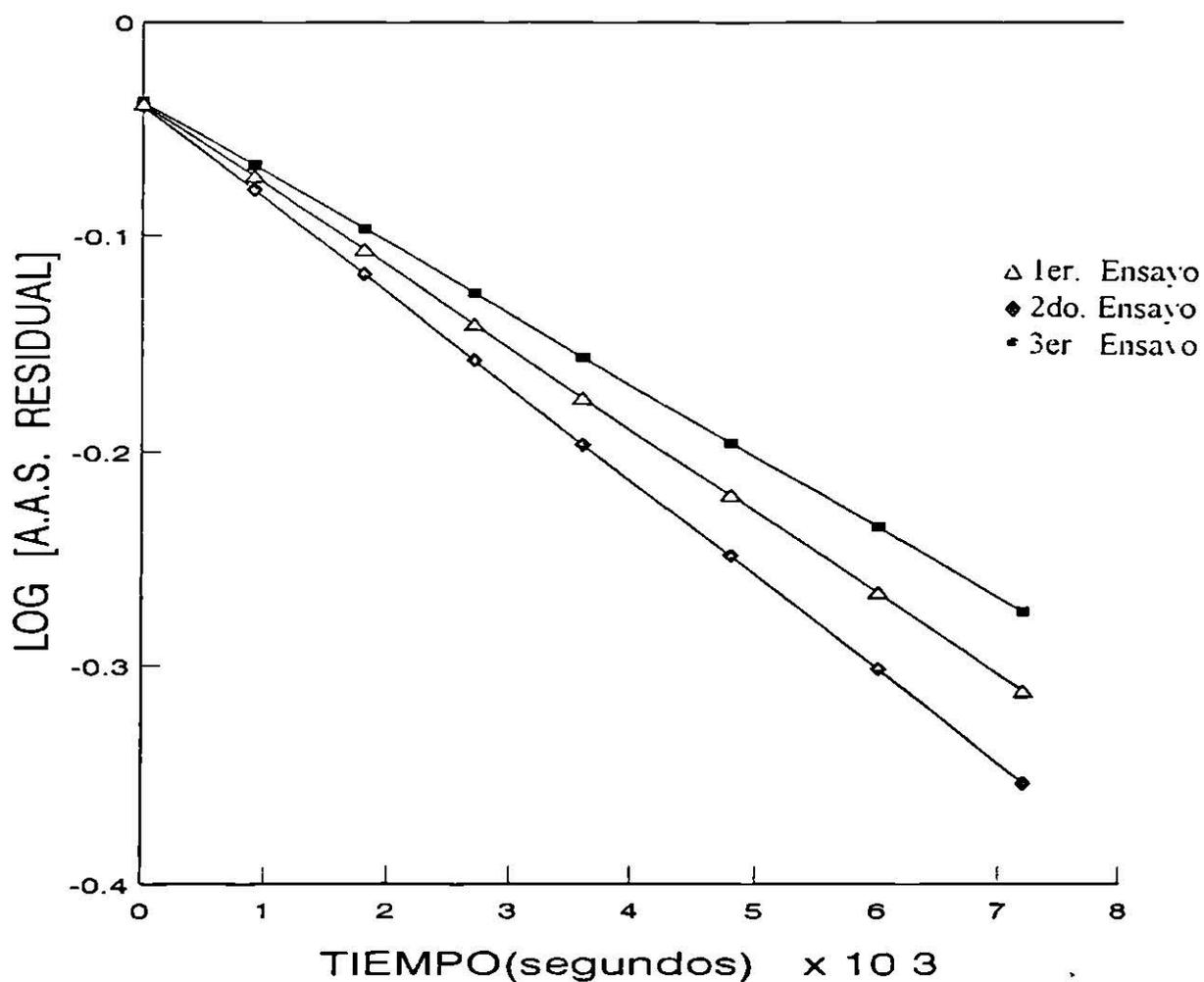


Figura 15

TABLA No.32

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 50 °C

pH = 2.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO

Primer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.016	0.019	0.022	0.026	0.033	0.041	0.053	0.072
ABS (2)	0.013	0.016	0.019	0.024	0.028	0.037	0.048	0.062
\bar{x}	0.0145	0.0175	0.0205	0.025	0.0305	0.039	0.0505	0.067
σ	0.0015	0.0015	0.0015	0.0010	0.0025	0.0020	0.0025	0.0050
C.V. (%)	10.34	8.57	7.32	4.0	8.20	5.13	4.95	7.46

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	1.75	2.03	2.31	2.74	3.25	4.05	5.14	6.69
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0228	0.0264	0.0301	0.0357	0.0423	0.0528	0.0670	0.0872
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9772	0.9736	0.9639	0.9643	0.9577	0.9472	0.9330	0.9128

Segundo Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.015	0.018	0.023	0.025	0.038	0.041	0.070	0.072
ABS (2)	0.015	0.016	0.023	0.024	0.036	0.036	0.062	0.072
\bar{x}	0.015	0.017	0.023	0.0245	0.037	0.0385	0.066	0.072
σ	0	0.0010	0	0.0005	0.001	0.0025	0.004	0
C.V. (%)	0	5.88	0	2.04	2.70	6.49	6.06	0

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	1.80	1.98	2.55	2.69	3.87	4.01	6.60	7.16
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0234	0.0258	0.0332	0.0350	0.0504	0.0522	0.0860	0.0963
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9766	0.9742	0.9668	0.965	0.9496	0.9478	0.914	0.9065

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 50 °C

pH = 2.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO

Tercer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.017	0.019	0.022	0.028	0.038	0.042	0.057	0.079
ABS (2)	0.016	0.017	0.022	0.026	0.036	0.042	0.053	0.075
\bar{x}	0.0165	0.018	0.022	0.027	0.037	0.042	0.055	0.075
σ	0.0005	0.001	0	0.0010	0.0010	0	0.002	0.002
C.V. (%)	3.03	5.55	0	3.70	2.70	0	3.64	2.60

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	1.94	2.08	2.45	2.92	3.87	4.34	5.56	7.63
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0252	0.0271	0.0319	0.0380	0.0504	0.0565	0.0725	0.0994
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9748	0.9729	0.9681	0.962	0.9496	0.9435	0.9275	0.9006

PARAMETROS ESTADISTICOS DEL ENSAYO DE ESTABILIDAD T=50 °C

pH = 2.0

ENSAYOS DE ESTABILIDAD	LOGARITMO DE LA VELOCIDAD DE DEGRADACION (LOG K)	PORCIENTO DE A.A.S DEGRADADO (%)	COEFICIENTE DE CORRELACION (r)
1	-5.0403	8.72	-0.9690
2	-4.9651	9.33	-0.9581
3	-4.8937	9.94	-0.7956

MEDIA DE LOG K (\bar{K})	-4.9663
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0598
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION (% C.V.)	1.2052
$\bar{K} \pm \sigma$	-4.9065 / -5.0262

ENSAYO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO
SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO
pH = 2.0 T = 50°C

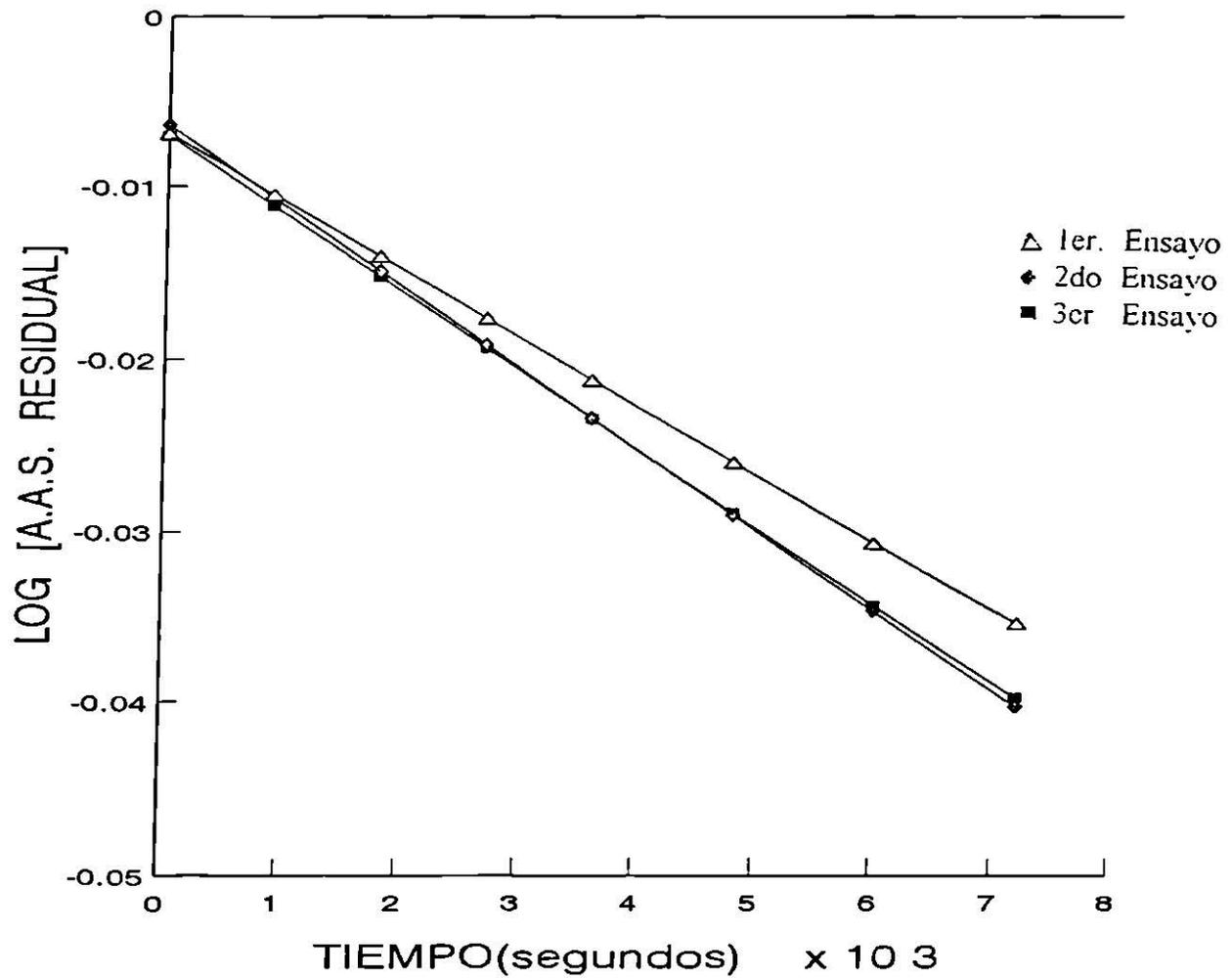


Figura 16

TABLA No. 33

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 50 °C

pH = 2.5

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO

Primer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200	14400	21600
ABS (1)	0.016	0.017	0.022	0.025	0.031	0.034	0.043	0.049	0.102	0.146
ABS (2)	0.015	0.017	0.021	0.024	0.030	0.034	0.044	0.048	0.097	0.154
\bar{x}	0.0155	0.017	0.0215	0.0245	0.0305	0.034	0.0435	0.0485	0.0995	0.150
σ	0.0005	0	0.0005	0.0005	0.0005	0	0.0005	0.0005	0.0025	0.0040
C.V. (%)	3.225	0	2.32	2.04	1.64	0	1.15	1.03	2.51	2.67

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200	14400	21600
CONC. A.S. (μ c/ml)	1.90	2.03	2.41	2.67	3.19	3.49	4.30	4.73	9.11	13.45
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0247	0.0264	0.0314	0.0348	0.0415	0.0445	0.0560	0.0616	0.1187	0.1753
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9753	0.9736	0.9686	0.9652	0.9585	0.9555	0.9440	0.9384	0.8813	0.8247

Segundo Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200	14400	21600
ABS (1)	0.016	0.015	0.022	0.026	0.027	0.034	0.037	0.044	0.111	0.173
ABS (2)	0.015	0.016	0.021	0.025	0.029	0.033	0.035	0.043	0.105	0.160
\bar{x}	0.0155	0.0155	0.0215	0.0255	0.028	0.0335	0.036	0.0435	0.108	0.1665
σ	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0010	0.0005	0.0010	0.0005	0.003	0.0065
C.V. (%)	3.225	3.225	2.325	1.96	3.57	1.49	2.78	1.15	2.78	3.90

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200	14400	21600
CONC. A.S. (μ c/ml)	1.90	1.90	2.41	2.76	2.97	3.44	3.66	4.30	9.84	14.86
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0247	0.0247	0.0314	0.0359	0.0387	0.0448	0.0477	0.0560	0.1283	0.1937
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9753	0.9753	0.9686	0.9641	0.9613	0.9552	0.9523	0.944	0.8717	0.8063

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 50 °C

pH = 2.5

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO

Tercer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200	14400	21600
ABS (1)	0.015	0.018	0.020	0.026	0.026	0.036	0.040	0.046	0.102	0.152
ABS (2)	0.015	0.017	0.020	0.025	0.027	0.034	0.039	0.048	0.098	0.161
\bar{x}	0.015	0.0175	0.020	0.0255	0.0265	0.035	0.0395	0.047	0.100	0.1565
σ	0	0.0005	0	0.0005	0.0005	0.001	0.0005	0.001	0.002	0.0045
C.V. (%)	0	2.85	0	1.96	1.89	2.86	1.26	2.13	2.0	2.87

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200	14400	21600
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	1.86	2.07	2.28	2.76	2.84	3.57	3.96	4.60	9.15	14.00
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0242	0.0269	0.0297	0.0359	0.0370	0.0465	0.0516	0.0599	0.1193	0.1825
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9758	0.9731	0.9703	0.9641	0.9630	0.9535	0.9484	0.9401	0.8807	0.8175

PARAMETROS ESTADISTICOS DEL ENSAYO DE ESTABILIDAD T=50 °C

pH = 2.5

ENSAYOS DE ESTABILIDAD	LOGARITMO DE LA VELOCIDAD DE DEGRADACION (LOG K)	PORCIENTO DE A.A.S DEGRADADO (%)	COEFICIENTE DE CORRELACION (r)
1	-5.1021	17.53	-0.9935
2	-5.0465	19.37	-0.9850
3	-5.0821	18.25	-0.9900

MEDIA DE LOG K (\bar{K})	-5.0769
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0229
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION (% C.V.)	0.4529
$\bar{K} \pm \sigma$	-5.0539 / -5.0998

ENSAYO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO
SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO
pH = 2.5 T = 50°C

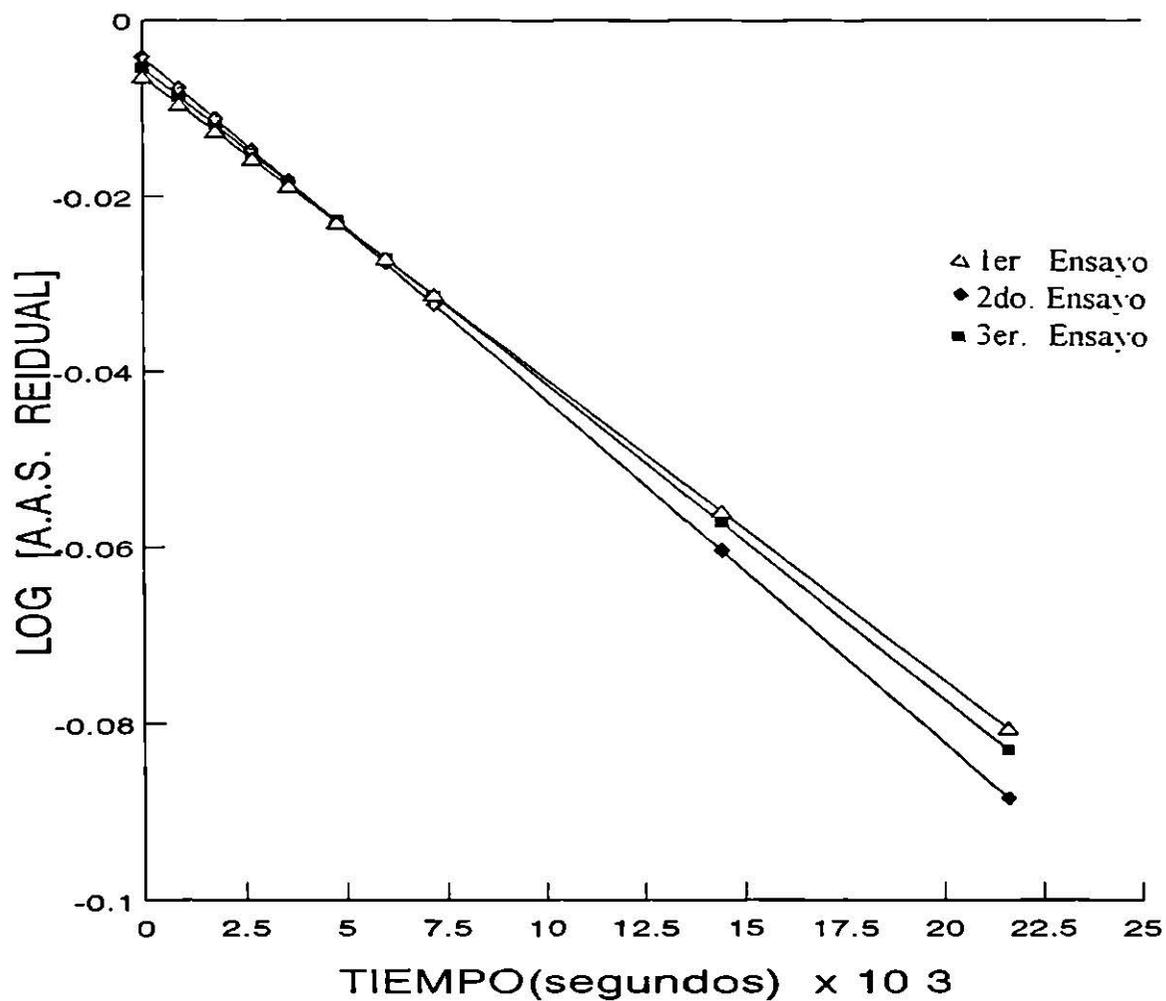


Figura 17

TABLA No. 34

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 50 °C

pH = 3.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO

Primer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200	10800
ABS (1)	0.022	0.022	0.032	0.040	0.045	0.056	0.070	0.077	0.132
ABS (2)	0.022	0.023	0.030	0.042	0.042	0.054	0.070	0.072	0.127
\bar{x}	0.022	0.0225	0.031	0.041	0.0435	0.055	0.070	0.0745	0.1295
σ	0	0.0005	0.001	0.001	0.0015	0.001	0	0.0025	0.0025
C.V. (%)	0	2.22	3.22	2.44	3.45	1.82	0	3.35	1.93

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200	10800
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	2.08	2.12	2.88	3.77	3.99	5.01	6.35	6.75	11.64
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0271	0.0276	0.0375	0.0491	0.0520	0.0653	0.0828	0.08802	0.1517
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9729	0.9724	0.9625	0.9509	0.948	0.9347	0.9172	0.9119	0.8483

Segundo Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200	10800
ABS (1)	0.021	0.025	0.030	0.037	0.042	0.051	0.063	0.066	0.108
ABS (2)	0.020	0.025	0.032	0.034	0.042	0.046	0.060	0.066	0.103
\bar{x}	0.0205	0.025	0.031	0.0355	0.042	0.0485	0.0615	0.066	0.1055
σ	0.0005	0	0.001	0.0015	0	0.0025	0.0015	0	0.0025
C.V. (%)	2.44	0	3.22	4.22	0	5.15	2.44	0	2.37

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200	10800
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	1.95	2.35	2.88	3.28	3.86	4.44	5.59	5.99	9.51
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0254	0.0306	0.0375	0.0427	0.0503	0.0578	0.0728	0.0781	0.1240
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9746	0.9694	0.9625	0.9573	0.9497	0.9422	0.9272	0.9219	0.8760

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 50 °C

pH = 3.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO

Tercer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200	10800
ABS (1)	0.022	0.026	0.034	0.042	0.044	0.060	0.071	0.083	0.151
ABS (2)	0.021	0.027	0.032	0.40	0.045	0.056	0.071	0.082	0.144
\bar{x}	0.0215	0.0265	0.033	0.041	0.0445	0.058	0.071	0.0825	0.1475
σ	0.0005	0.0005	0.001	0.001	0.0005	0.002	0	0.0005	0.0035
C.V. (%)	2.32	1.89	3.03	2.44	1.12	3.45	0	0.606	2.372

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200	10800
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	2.03	2.48	3.06	3.77	4.08	5.28	6.44	7.46	13.24
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0264	0.0323	0.0399	0.0491	0.0532	0.0688	0.0839	0.0972	0.1726
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9736	0.9677	0.9601	0.9509	0.9468	0.9312	0.9161	0.9028	0.8274

PARAMETROS ESTADISTICOS DEL ENSAYO DE ESTABILIDAD T=50 °C

pH = 3.0

ENSAYOS DE ESTABILIDAD	LOGARITMO DE LA VELOCIDAD DE DEGRADACION (LOG K)	PORCIENTO DE A.A.S DEGRADADO (%)	COEFICIENTE DE CORRELACION (r)
1	-4.9072	15.17	-0.9780
2	-5.0187	12.40	-0.9867
3	-4.8446	17.26	-0.9689

MEDIA DE LOG K (\bar{K})	-4.9235
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0720
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION (% C.V.)	1.4624
$\bar{K} \pm \sigma$	-4.8514 / -4.9955

ENSAYO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO
SOLUCION REGULADORA DE ACIDO CLORHIDRICO
pH = 3.0 T = 50°C

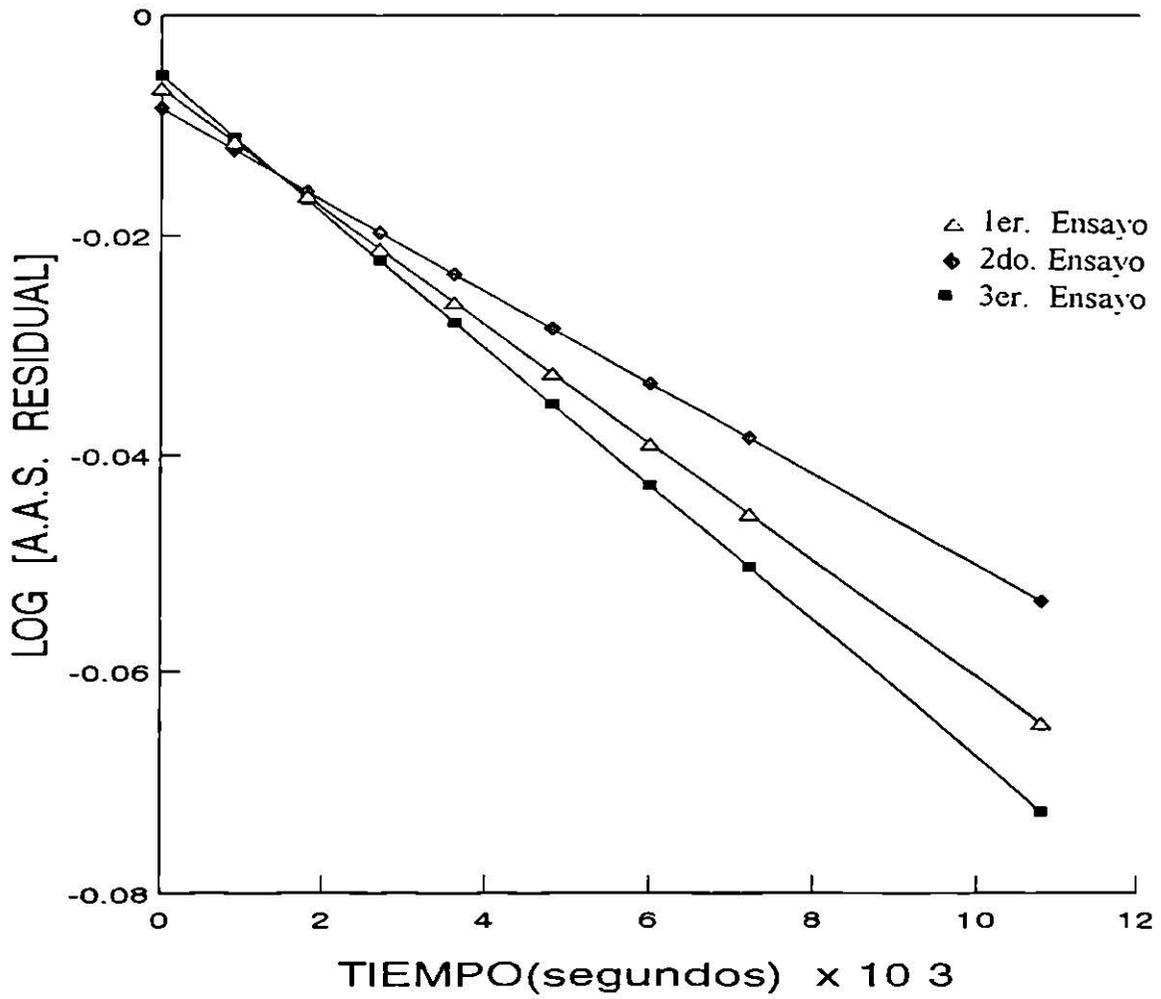


Figura 18

TABLA No. 35

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 50 °C

pH = 4.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO

Primer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.028	0.048	0.067	0.092	0.111	0.137	0.170	0.215
ABS (2)	0.028	0.052	0.066	0.092	0.110	0.137	0.167	0.207
\bar{x}	0.028	0.05	0.0665	0.092	0.1105	0.137	0.1685	0.212
σ	0	0.002	0.0005	0	0.0005	0	0.0015	0.0005
c.v. (%)	0	4.0	0.75	0	0.45	0	0.89	2.36

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. (mc/ml)	3.0	5.17	6.80	9.31	11.14	13.75	16.86	21.15
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0391	0.0674	0.0886	0.1214	0.1452	0.1793	0.2198	0.2557
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9609	0.9326	0.9114	0.8786	0.8548	0.8207	0.7802	0.7243

Segundo Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.028	0.047	0.066	0.088	0.109	0.125	0.150	0.187
ABS (2)	0.030	0.048	0.068	0.089	0.102	0.127	0.151	0.181
\bar{x}	0.029	0.0475	0.067	0.0885	0.1055	0.126	0.1505	0.184
σ	0.001	0.0005	0.001	0.0005	0.0035	0.001	0.0005	0.003
C.V. (%)	3.45	1.05	1.49	0.56	3.32	0.79	0.33	1.63

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. (μ c/ml)	3.10	4.92	6.85	8.97	10.55	12.67	15.08	18.39
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0404	0.0641	0.0893	0.1169	0.1388	0.1652	0.1966	0.2398
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9596	0.9359	0.9107	0.8831	0.8612	0.8348	0.8034	0.7602

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 50 °C

pH = 4.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO

Tercer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.028	0.054	0.074	0.096	0.112	0.144	0.170	0.219
ABS (2)	0.028	0.050	0.069	0.099	0.112	0.144	0.169	0.201
\bar{x}	0.028	0.052	0.0715	0.0975	0.112	0.144	0.1695	0.21
σ	0	0.002	0.0025	0.0015	0	0	0.0005	0.009
C.V. (%)	0	3.84	3.49	1.54	0	0	0.295	4.28

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	3.0	5.37	7.29	9.86	11.29	14.44	16.96	20.95
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0391	0.070	0.0950	0.1285	0.1472	0.1882	0.2211	0.2731
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9609	0.93	0.905	0.8715	0.8528	0.8118	0.7829	0.7269

PARAMETROS ESTADISTICOS DEL ENSAYO DE ESTABILIDAD T=50 °C

pH = 4.0

ENSAYOS DE ESTABILIDAD	LOGARITMO DE LA VELOCIDAD DE DEGRADACION (LOG K)	PORCIENTO DE A.A.S DEGRADADO (%)	COEFICIENTE DE CORRELACION (r)
1	-4.4236	27.57	-0.9926
2	-4.5042	23.98	-0.9972
3	-4.4278	27.31	-0.9959

MEDIA DE LOG K (\bar{K})	-4.4518
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0370
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION (% C.V.)	0.8321
$\bar{K} \pm \sigma$	-4.4148 / -4.4889

ENSAYO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO
SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO
pH = 4.0 T = 50°C

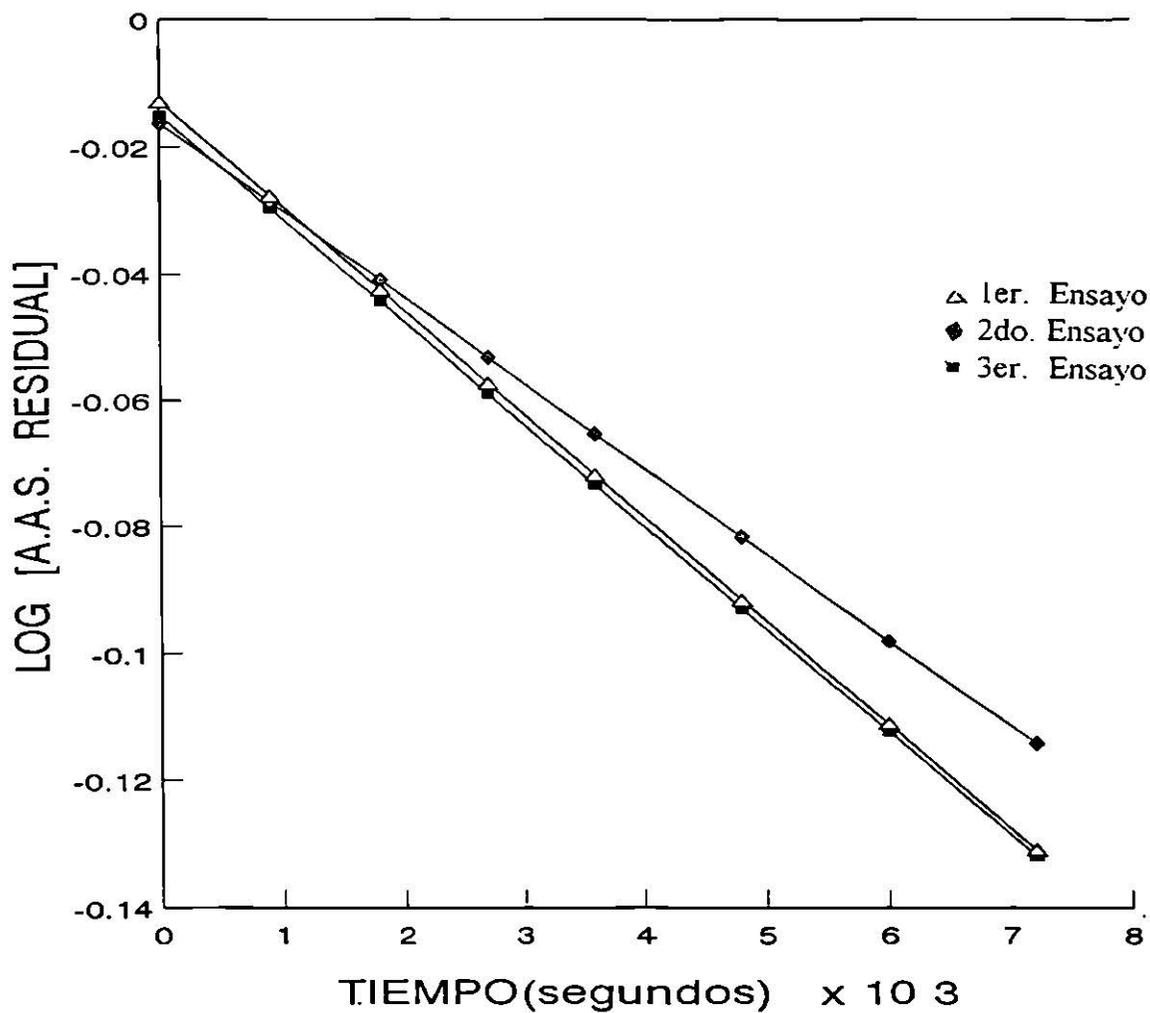


Figura 19

TABLA No. 36

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 50 °C

pH = 5.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO

Primer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.033	0.057	0.082	0.113	0.122	0.175	0.201	0.228
ABS (2)	0.030	0.053	0.075	0.106	0.120	0.159	0.182	0.231
\bar{x}	0.0315	0.055	0.0785	0.1095	0.121	0.167	0.1915	0.2295
σ	0.0015	0.002	0.0035	0.0035	0.001	0.008	0.0095	0.0015
C.V. (%)	4.76	3.64	4.46	3.20	0.83	4.79	4.96	0.653

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	2.39	4.60	6.8	9.72	10.80	15.12	17.42	20.99
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0311	0.0599	0.0886	0.1267	0.1408	0.1971	0.2271	0.2737
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9689	0.9401	0.9114	0.8733	0.8592	0.8029	0.7729	0.7263

Segundo Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.033	0.056	0.073	0.105	0.126	0.152	0.205	0.237
ABS (2)	0.030	0.052	0.071	0.100	0.122	0.149	0.185	0.232
\bar{x}	0.0315	0.054	0.072	0.1025	0.1240	0.1505	0.195	0.2345
σ	0.0015	0.002	0.001	0.0025	0.002	0.0015	0.001	0.0025
C.V. (%)	4.76	3.70	1.39	2.44	1.61	0.99	5.13	1.06

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	2.39	4.50	6.19	9.06	11.08	13.57	17.75	21.46
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0311	0.0586	0.0807	0.1181	0.1445	0.1769	0.2314	0.2798
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9689	0.9414	0.9193	0.8819	0.8555	0.8231	0.7686	0.7202

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 50 °C

pH = 5.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO

Tercer Ensayo
TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.033	0.057	0.082	0.110	0.129	0.159	0.195	0.231
ABS (2)	0.030	0.052	0.075	0.106	0.124	0.156	0.188	0.223
\bar{x}	0.0315	0.0545	0.0785	0.108	0.1265	0.1575	0.1915	0.227
σ	0.0015	0.0025	0.0035	0.002	0.0025	0.0015	0.0035	0.004
C.V. (%)	4.76	4.59	4.46	1.85	1.98	0.95	1.83	1.76

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	2.39	4.55	6.80	9.57	11.31	14.22	17.42	20.75
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0311	0.0593	0.0886	0.1247	0.1474	0.1854	0.2271	0.2705
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9689	0.9407	0.9114	0.8753	0.8526	0.8146	0.7729	0.7295

PARAMETROS ESTADISTICOS DEL ENSAYO DE ESTABILIDAD T=50 °C

pH = 5.0

ENSAYOS DE ESTABILIDAD	LOGARITMO DE LA VELOCIDAD DE DEGRADACION (LOG K)	PORCIENTO DE A.A.S DEGRADADO (%)	COEFICIENTE DE CORRELACION (r)
1	-4.4012	27.37	-0.9967
2	-4.3923	27.98	-0.9932
3	-4.4093	27.05	-0.9982

MEDIA DE LOG K (\bar{K})	-4.4009
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0069
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION (% C.V.)	0.1577
$\bar{K} \pm \sigma$	-4.3939 / -4.4078

ENSAYO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO
SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO
pH = 5.0 T = 50°C

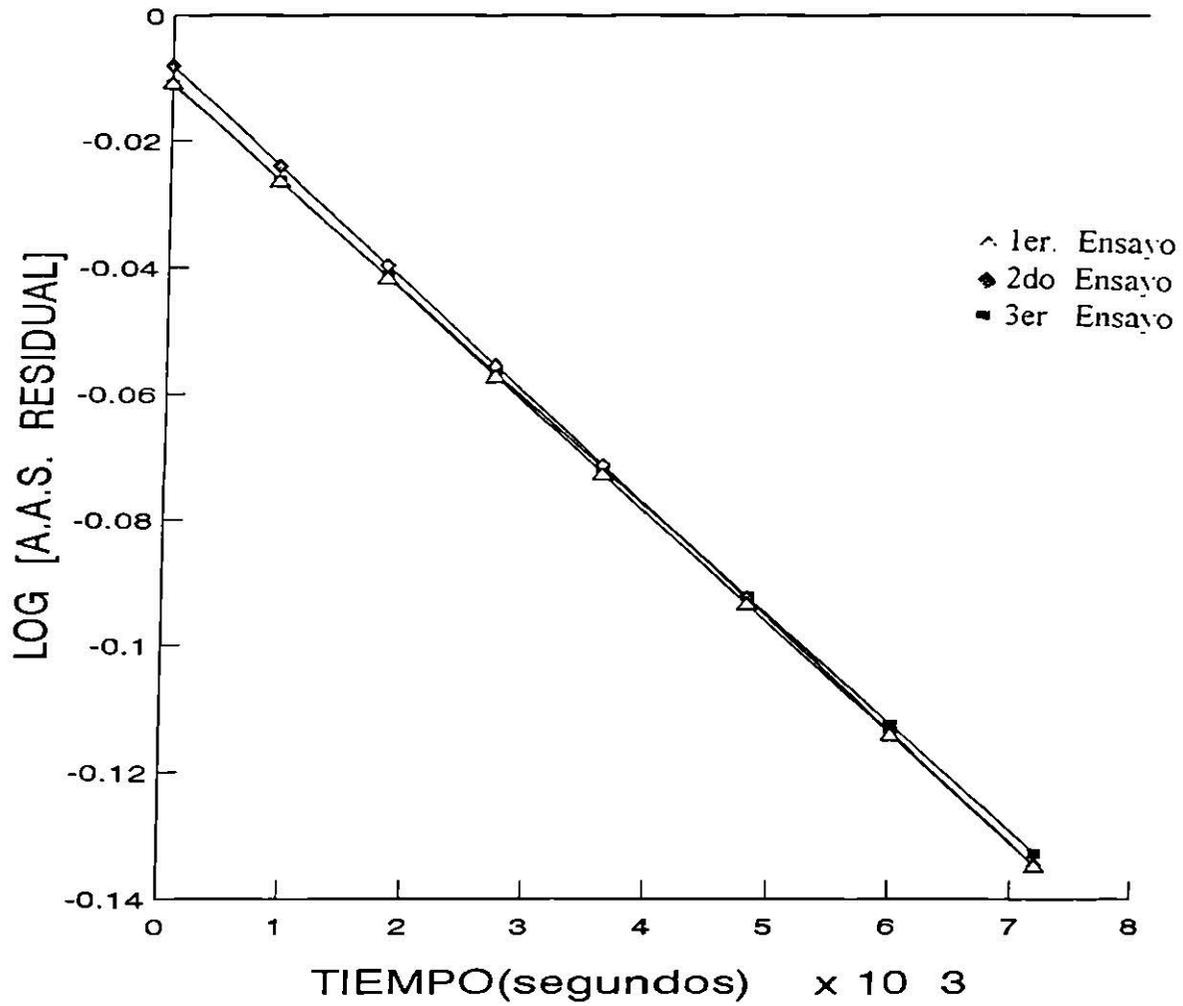


Figura 20

TABLA No. 37

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 50 °C

pH = 6.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO

Primer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.048	0.079	0.100	0.123	0.143	0.184	0.221	0.233
ABS (2)	0.048	0.064	0.100	0.118	0.131	0.178	0.208	0.236
\bar{x}	0.048	0.0715	0.100	0.1205	0.137	0.181	0.2145	0.2345
σ	0	0.9091	0	0.0025	0.006	0.003	0.0065	0.0015
C.V. (%)	0	1.27	0	2.07	4.38	1.65	3.03	0.64

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	4.31	6.32	8.75	10.50	11.91	15.66	18.52	20.22
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0562	0.0824	0.1141	0.1369	0.1553	0.2042	0.2415	0.2636
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9438	0.9176	0.8859	0.8631	0.8447	0.7958	0.7585	0.7364

Segundo Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.044	0.074	0.099	0.123	0.149	0.184	0.228	0.264
ABS (2)	0.039	0.070	0.097	0.118	0.140	0.172	0.204	0.248
\bar{x}	0.0415	0.072	0.098	0.1205	0.1445	0.178	0.216	0.256
σ	0.0025	0.002	0.001	0.0025	0.0045	0.006	0.012	0.008
C.V. (%)	6.02	2.77	1.02	2.07	3.11	3.37	5.55	3.125

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	3.76	6.36	8.58	10.50	12.55	15.40	18.64	22.06
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0490	0.0829	0.1118	0.1369	0.1636	0.2008	0.2430	0.2876
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.951	0.9171	0.8882	0.8631	0.8364	0.7992	0.757	0.7124

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 50 °C

pH = 6.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO

Tercer Ensayo
TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.045	0.082	0.113	0.130	0.155	0.185	0.227	0.272
ABS (2)	0.044	0.080	0.107	0.129	0.153	0.174	0.207	0.257
\bar{x}	0.0445	0.081	0.11	0.1295	0.154	0.1795	0.217	0.2645
σ	0.0005	0.001	0.003	0.0005	0.001	0.005	0.01	0.0075
C.V. (%)	1.12	1.23	2.72	0.38	0.65	3.06	4.61	2.835

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	4.01	7.13	9.60	11.27	13.36	15.53	18.73	22.78
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0522	0.0929	0.1251	0.1469	0.1742	0.2025	0.2442	0.2970
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9478	0.9071	0.8749	0.8531	0.8258	0.7975	0.7558	0.703

PARAMETROS ESTADISTICOS DEL ENSAYO DE ESTABILIDAD T=50 °C

pH = 6.0

ENSAYOS DE ESTABILIDAD	LOGARITMO DE LA VELOCIDAD DE DEGRADACION (LOG K)	PORCIENTO DE A.A.S DEGRADADO (%)	COEFICIENTE DE CORRELACION (r)
1	-4.4507	26.36	-0.9970
2	-4.4089	28.76	-0.9972
3	-4.4113	29.70	-0.9943

MEDIA DE LOG K (\bar{K})	-4.4236
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0191
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION (% C.V.)	0.4332
$\bar{K} \pm \sigma$	-4.4044 / -4.4427

ENSAYO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO
SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO
pH = 6.0 T = 50°C

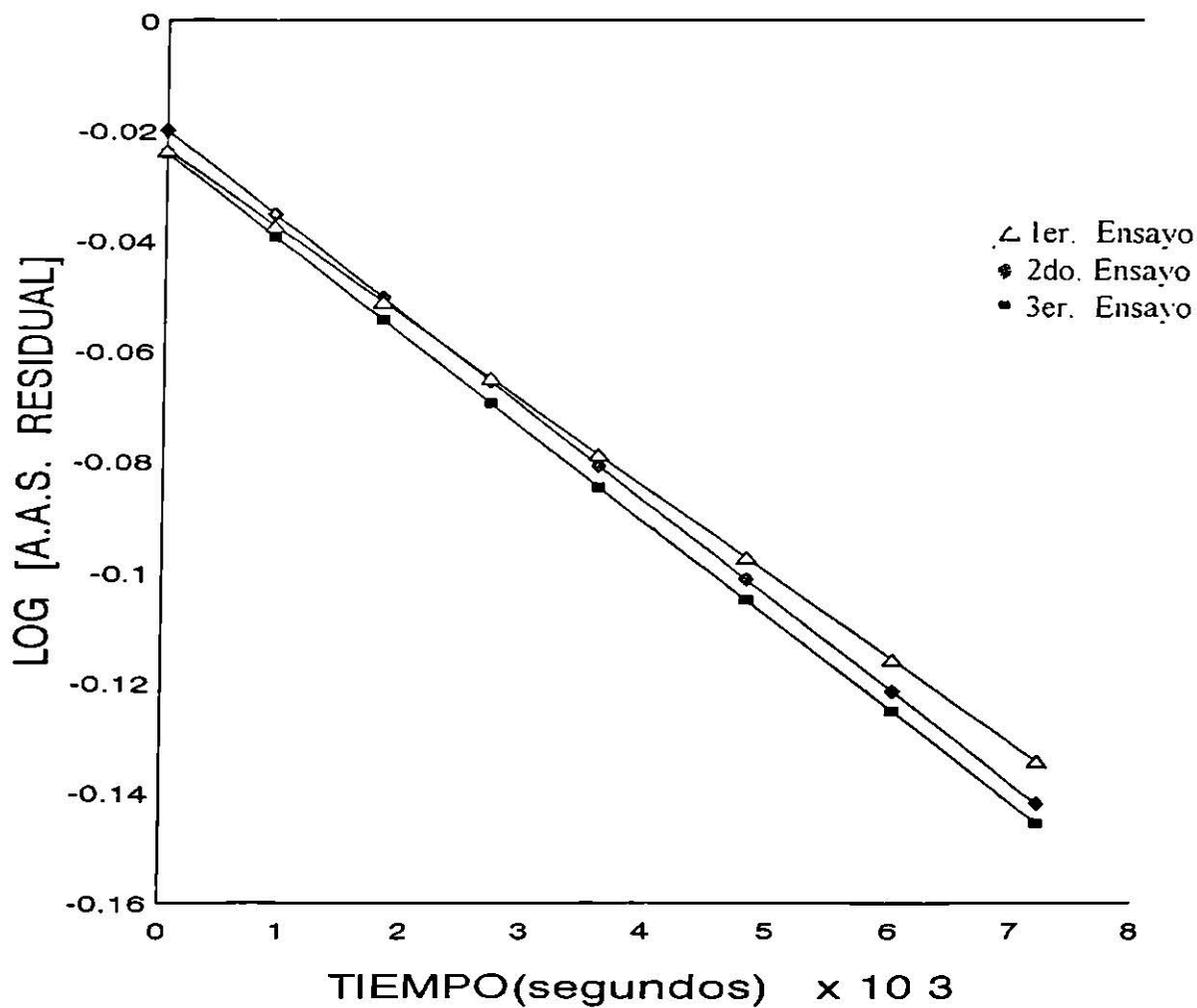


Figura 21

TABLA No. 38

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 50 °C

pH = 7.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO

Primer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.060	0.090	0.122	0.146	0.169	0.198	0.246	0.286
ABS (2)	0.056	0.085	0.112	0.139	0.161	0.188	0.239	0.264
\bar{x}	0.058	0.0875	0.117	0.1425	0.165	0.193	0.2425	0.275
σ	0.002	0.0025	0.005	0.0035	0.004	0.005	0.0035	0.011
C.V. (%)	3.45	2.86	4.27	2.46	2.42	2.59	1.44	4

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	6.14	9.03	11.93	14.43	16.64	19.39	24.25	27.44
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.800	0.1177	0.1555	0.1881	0.2169	0.2528	0.3162	0.3578
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.92	0.8823	0.8445	0.8119	0.7831	0.7472	0.6838	0.6422

Segundo Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.060	0.089	0.117	0.144	0.170	0.210	0.252	0.293
ABS (2)	0.053	0.081	0.110	0.144	0.165	0.198	0.242	0.278
\bar{x}	0.0565	0.085	0.1135	0.144	0.1675	0.204	0.247	0.285
σ	0.0035	0.004	0.0035	0	0.0025	0.006	0.005	0.0075
C.V. (%)	6.19	4.70	3.08	0	1.49	2.94	2.02	2.63

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	5.99	8.79	11.58	14.58	16.89	20.47	24.69	28.47
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0781	0.1146	0.1510	0.1458	0.2202	0.2669	0.3219	0.3712
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9219	0.8854	0.849	0.8542	0.7798	0.7371	0.6781	0.6288

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 50 °C

pH = 7.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO

Tercer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.061	0.090	0.128	0.155	0.188	0.220	0.260	0.305
ABS (2)	0.056	0.086	0.122	0.150	0.180	0.215	0.250	0.298
\bar{x}	0.0585	0.88	0.125	0.1525	0.184	0.2175	0.255	0.3015
σ	0.0025	0.0020	0.0030	0.0025	0.004	0.0025	0.005	0.0035
C.V. (%)	4.27	2.27	2.4	1.64	2.17	1.15	1.96	1.16

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	6.19	9.08	12.71	15.41	18.51	21.79	25.48	30.04
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0807	0.1184	0.1657	0.2009	0.2413	0.2841	0.3322	0.3917
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9193	0.8816	0.8343	0.7991	0.7587	0.7159	0.6678	0.6083

PARAMETROS ESTADISTICOS DEL ENSAYO DE ESTABILIDAD T=50 °C

pH = 7.0

ENSAYOS DE ESTABILIDAD	LOGARITMO DE LA VELOCIDAD DE DEGRADACION (LOG K)	PORCIENTO DE A.A.S DEGRADADO (%)	COEFICIENTE DE CORRELACION (r)
1	-4.3087	35.78	-0.9978
2	-4.2790	37.12	-0.9974
3	-4.2517	39.17	-0.9960

MEDIA DE LOG K (\bar{K})	-4.2798
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0285
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION (% C.V.)	0.6661
$\bar{K} \pm \sigma$	-4.2513 / -4.3088

ENSAYO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO
SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO
pH = 7.0 T = 50°C

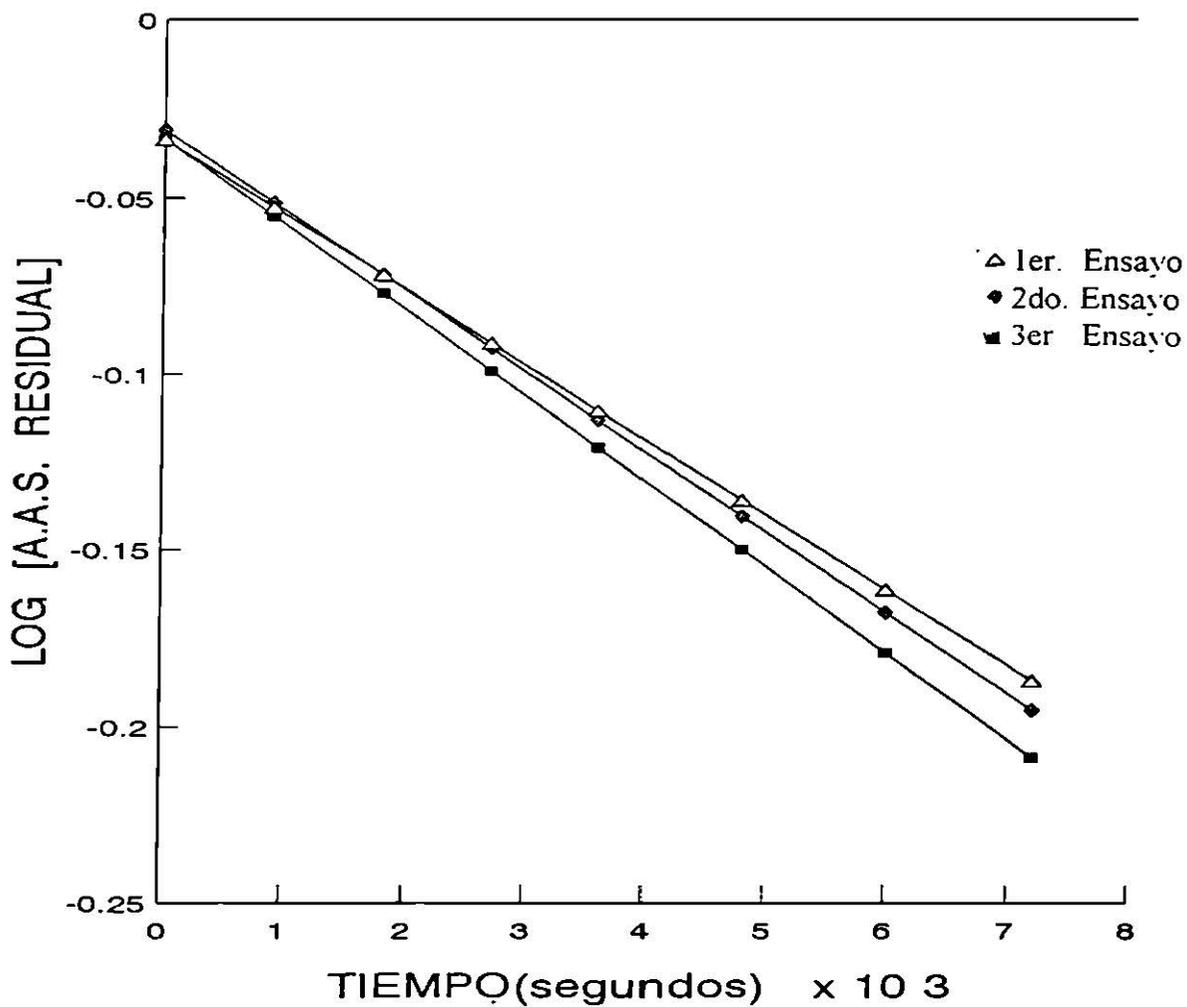


Figura 22

TABLA No. 39

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 50 °C

pH = 8.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO

Primer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.036	0.065	0.106	0.128	0.172	0.181	0.231	0.279
ABS (2)	0.035	0.63	0.106	0.124	0.171	0.179	0.219	0.269
\bar{x}	0.0355	0.064	0.106	0.126	0.1715	0.18	0.225	0.274
σ	0.0005	0.0010	0	0.002	0.0005	0.001	0.006	0.005
C.V. (%)	1.40	1.56	0	1.59	0.29	0.55	2.67	1.82

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	2.44	5.27	9.45	11.44	15.96	16.81	21.28	26.15
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0318	0.0687	0.1232	0.1491	0.2081	0.2192	0.2794	0.3409
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9682	0.9313	0.8768	0.8509	0.7919	0.7808	0.7226	0.6591

Segundo Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.029	0.051	0.095	0.114	0.165	0.184	0.229	0.260
ABS (2)	0.026	0.051	0.095	0.1119	0.159	0.177	0.212	0.253
\bar{x}	0.0275	0.051	0.095	0.1165	0.162	0.1805	0.2205	0.2565
σ	0.0015	0	0	0.0025	0.003	0.0035	0.0085	0.0035
C.V. (%)	5.45	0	0	2.145	1.85	1.94	3.85	1.36

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	1.64	3.98	8.35	10.49	15.02	16.86	20.83	24.41
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0213	0.0518	0.1088	0.1367	0.1958	0.2198	0.2716	0.3183
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9787	0.9482	0.8912	0.8633	0.8042	0.7802	0.7284	0.6817

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 50 C

pH = 8.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO

Tercer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.032	0.060	0.098	0.120	0.176	0.193	0.220	0.285
ABS (2)	0.031	0.057	0.095	0.117	0.164	0.185	0.220	0.275
\bar{x}	0.0315	0.0585	0.0965	0.1075	0.17	0.189	0.220	0.28
σ	0.0005	0.0015	0.0015	0.0111	0.006	0.004	0	0.005
C.V. (%)	1.59	2.56	1.55	1.03	3.53	2.12	0	1.785

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	2.04	4.72	8.50	9.60	15.81	17.70	20.78	26.75
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0266	0.0615	0.1108	0.1251	0.2061	0.2308	0.2709	0.3488
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9734	0.9385	0.8892	0.8749	0.7939	0.7692	0.7291	0.6512

PARAMETROS ESTADISTICOS DEL ENSAYO DE ESTABILIDAD T=50 °C

pH = 8.0

ENSAYOS DE ESTABILIDAD	LOGARITMO DE LA VELOCIDAD DE DEGRADACION (LOG K)	PORCIENTO DE A.A.S DEGRADADO (%)	COEFICIENTE DE CORRELACION (r)
1	-4.2914	34.09	-0.9922
2	-4.2984	31.83	-0.9968
3	-4.2687	34.88	-0.9897

MEDIA DE LOG K (\bar{K})	-4.2861
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0126
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION (% C.V.)	0.2957
$\bar{K} \pm \sigma$	-4.2734 / -4.2988

ENSAYO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO
SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO
pH = 8.0 T = 50°C

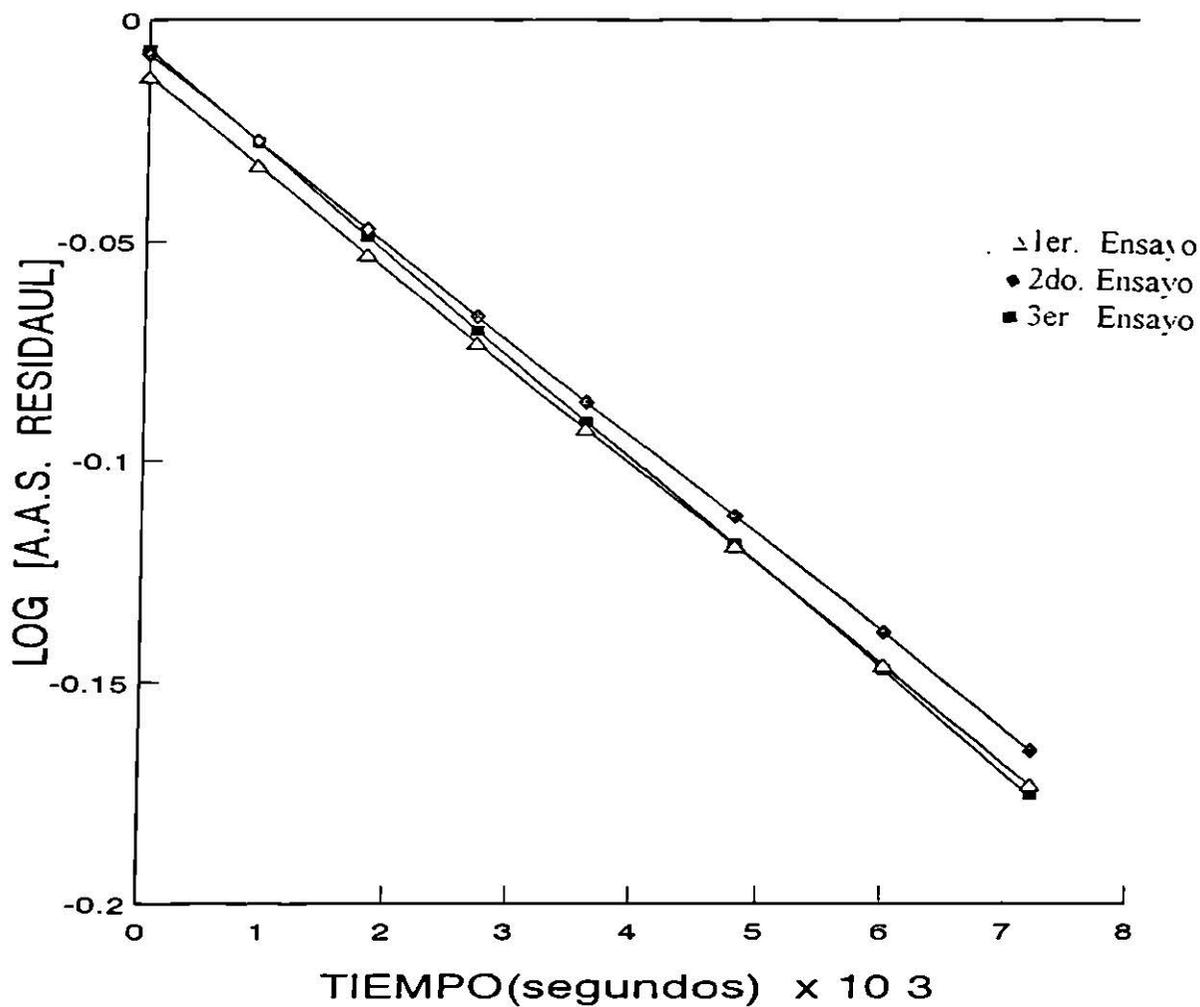


Figura 23

TABLA No. 40

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 50 °C

pH = 9.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO

Primer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.034	0.073	0.104	0.133	0.183	0.207	0.265	0.328
ABS (2)	0.031	0.071	0.107	0.129	0.176	0.206	0.255	0.318
\bar{x}	0.0325	0.072	0.1055	0.131	0.1795	0.2065	0.26	0.323
σ	0.0015	0.0010	0.0015	0.002	0.0035	0.0005	0.005	0.005
C.V. (%)	4.61	1.38	1.42	1.52	1.95	2.42	1.92	1.54

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	3.07	6.90	10.14	12.61	17.32	19.93	25.12	31.23
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0400	0.0899	0.1322	0.1644	0.2258	0.2598	0.3275	0.4072
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.96	0.9101	0.8678	0.8356	0.7742	0.7402	0.6725	0.5928

Segundo Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.038	0.077	0.114	0.149	0.191	0.240	0.282	0.333
ABS (2)	0.038	0.076	0.102	0.143	0.187	0.231	0.272	0.317
\bar{x}	0.038	0.0765	0.108	0.146	0.189	0.2355	0.277	0.325
σ	0	0.0005	0.006	0.003	0.002	0.0045	0.005	0.008
C.V. (%)	0	0.6535	5.55	2.05	1.06	1.91	1.805	2.46

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	3.60	7.33	10.39	14.07	18.24	22.74	26.77	31.42
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0469	0.0955	0.1354	0.1834	0.2378	0.2965	0.3490	0.4097
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9531	0.9045	0.8646	0.8166	0.7622	0.7035	0.651	0.5903

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 50 °C

pH = 9.0

SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO

Tercer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.029	0.071	0.113	0.162	0.208	0.265	0.306	0.378
ABS (2)	0.028	0.071	0.102	0.158	0.205	0.261	0.283	0.364
\bar{x}	0.0285	0.071	0.1075	0.16	0.2065	0.263	0.2945	0.371
σ	0.0005	0	0.0055	0.002	0.0015	0.002	0.0115	0.007
C.V. (%)	1.75	0	5.11	1.25	0.72	0.76	3.90	1.88

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	2.68	6.80	10.34	15.43	19.93	25.41	28.46	35.88
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.0349	0.0886	0.1348	0.2012	0.2598	0.3313	0.3711	0.4678
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.9651	0.9114	0.8652	0.7988	0.7402	0.6687	0.6289	0.5322

PARAMETROS ESTADISTICOS DEL ENSAYO DE ESTABILIDAD T=50 °C

pH = 9.0

ENSAYOS DE ESTABILIDAD	LOGARITMO DE LA VELOCIDAD DE DEGRADACION (LOG K)	PORCIENTO DE A.A.S DEGRADADO (%)	COEFICIENTE DE CORRELACION (r)
1	-4.1949	40.72	-0.9911
2	-4.1770	40.97	-0.9983
3	-4.0946	46.78	-0.9943

MEDIA DE LOG K (\bar{K})	-4.1555
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0436
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION (% C.V.)	1.0510
$\bar{K} \pm \sigma$	-4.1118 / -4.1991

ENSAYO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO
SOLUCION REGULADORA DE ACIDO BORICO
pH = 9.0 T = 50°C

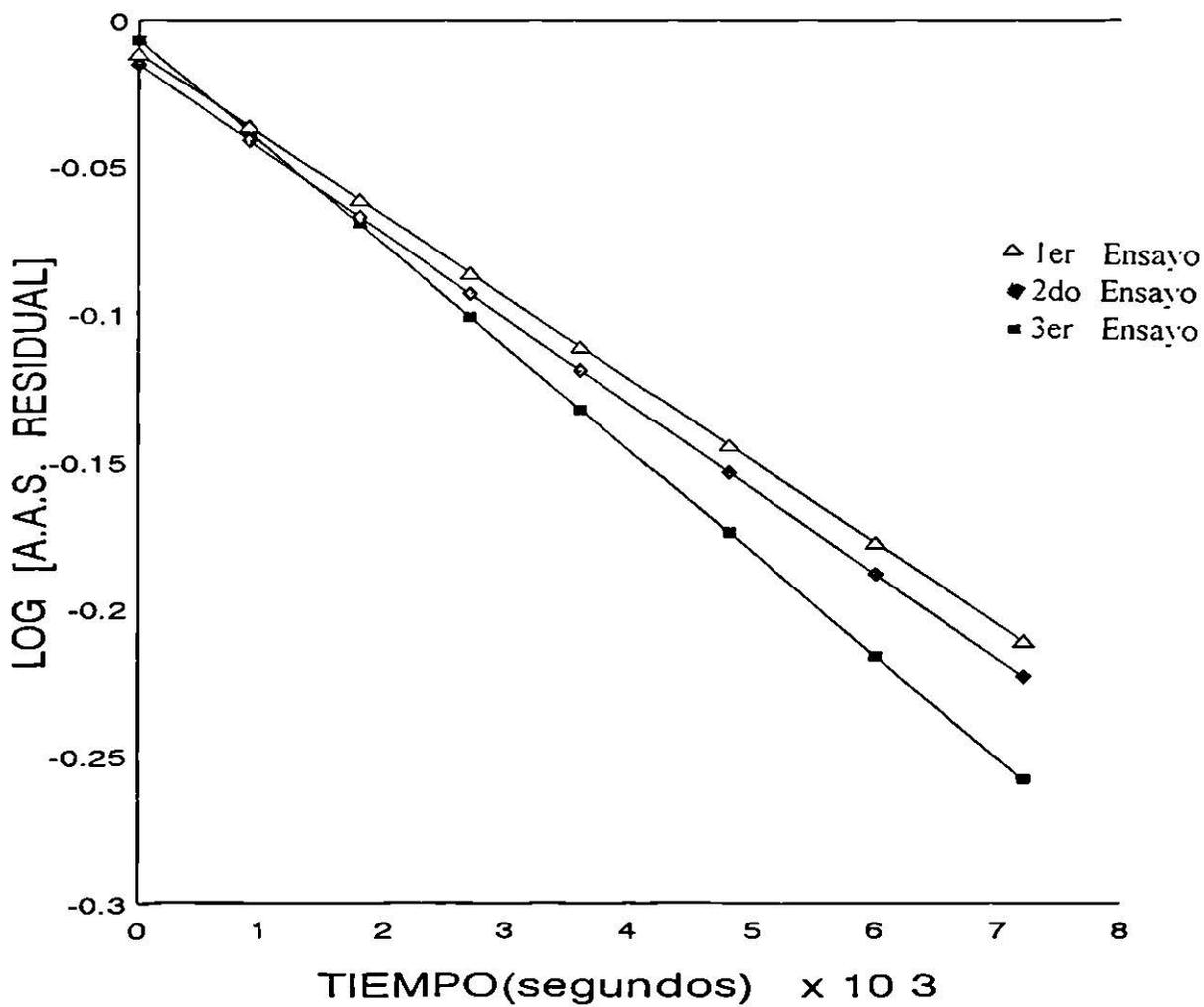


Figura 24

TABLA No. 41

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 50 °C

pH = 11.0

SOLUCION DE HIDROXIDO DE SODIO 0.05 M

Primer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.405	0.426	0.461	0.487	0.542	0.622	0.657	0.661
ABS (2)	0.410	0.420	0.455	0.446	0.517	0.644	0.664	0.668
\bar{x}	0.4075	0.423	0.458	0.46665	0.5295	0.633	0.6605	0.6645
σ	0.0025	0.003	0.003	0.0205	0.0125	0.011	0.0035	0.0035
C.V. (%)	0.61	0.70	0.65	4.39	2.36	1.73	0.53	0.52

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	37.82	39.28	42.58	43.38	49.32	59.09	61.68	62.06
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.4931	0.5122	0.5552	0.5656	0.6431	0.7705	0.8043	0.8092
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.5069	0.4878	0.4448	0.4344	0.3569	0.2295	0.1957	0.1908

Segundo Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.380	0.417	0.471	0.490	0.500	0.547	0.610	0.608
ABS (2)	0.376	0.403	0.465	0.454	0.498	0.520	0.574	0.596
\bar{x}	0.378	0.41	0.468	0.472	0.499	0.5335	0.592	0.602
σ	0.002	0.007	0.003	0.018	0.0010	0.0135	0.018	0.006
C.V. (%)	0.53	1.70	0.64	3.81	0.20	2.53	3.04	0.99

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	35.03	38.05	43.52	43.90	46.45	49.70	55.22	56.16
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.4567	0.4961	0.5675	0.5724	0.6057	0.6480	0.7200	0.7323
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.5433	0.5039	0.4325	0.4276	0.3943	0.352	0.28	0.2677

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 50 °C

pH = 11.0

SOLUCION DE HIDROXIDO DE SODIO 0.05 M

Tercer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.380	0.401	0.454	0.498	0.493	0.578	0.591	0.652
ABS (2)	0.361	0.388	0.430	0.444	0.488	0.544	0.571	0.621
\bar{x}	0.3705	0.3945	0.442	0.471	0.4905	0.561	0.581	0.6365
σ	0.0095	0.0065	0.012	0.0027	0.0025	0.017	0.01	0.0155
C.V. (%)	2.56	1.64	2.71	5.73	0.51	3.03	1.72	2.43

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	34.32	36.59	41.07	43.81	45.64	52.30	54.18	59.42
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.4475	0.4771	0.5355	0.5712	0.5951	0.6819	0.7065	0.7748
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.5525	0.5229	0.4645	0.4288	0.4049	0.3181	0.2935	0.2252

PARAMETROS ESTADISTICOS DEL ENSAYO DE ESTABILIDAD T=50 °C

pH = 11.0

ENSAYOS DE ESTABILIDAD	LOGARITMO DE LA VELOCIDAD DE DEGRADACION (LOG K)	PORCIENTO DE A.A.S DEGRADADO (%)	COEFICIENTE DE CORRELACION (r)
1	-3.7963	80.92	-0.9630
2	-3.9974	73.23	-0.9877
3	-3.9139	77.48	-0.9874

MEDIA DE LOG K (\bar{K})	-3.9025
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.0824
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION (% C.V.)	2.1137
$\bar{K} \pm \sigma$	-3.8200 / -3.9850

ENSAYO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO
SOLUCION DE HIDROXIDO DE SODIO 0.05 M
pH = 11.0 T = 50°C

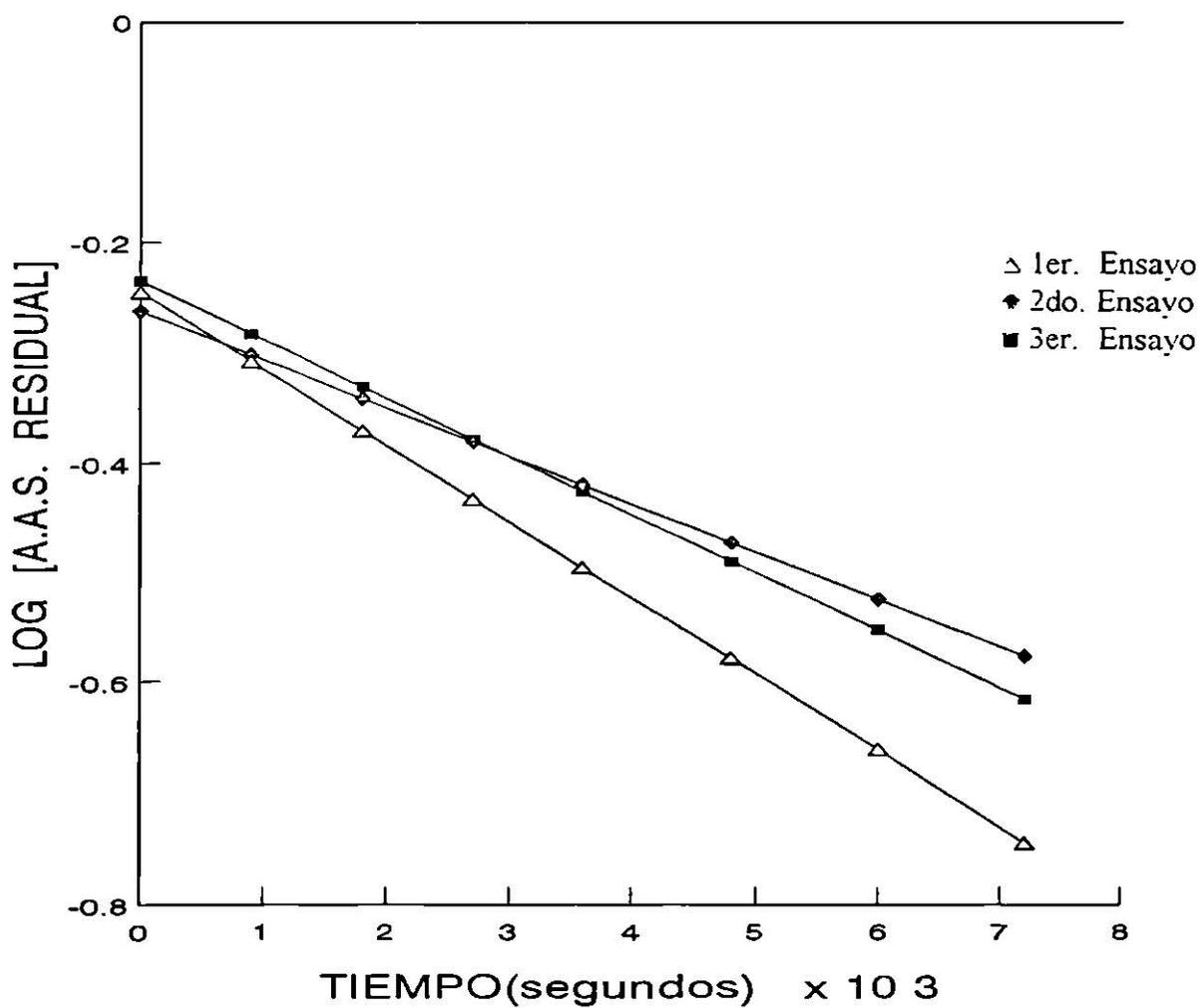


Figura 25

TABLA No. 42

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 50 °C

pH = 13.0

SOLUCION DE HIDROXIDO DE SODIO 0.1 M

Primer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.701	0.728	0.757	0.738	0.774	0.850	0.842	0.870
ABS (2)	0.703	0.733	0.705	0.763	0.780	0.797	0.841	0.870
\bar{x}	0.702	0.7305	0.731	0.7505	0.777	0.8235	0.8415	0.870
σ	0.001	0.0025	0.026	0.0.125	0.003	0.0265	0.0005	0
C.V.(%)	0.14	0.34	3.55	1.66	0.38	3.21	0.06	0

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	64.86	67.53	67.58	69.41	71.89	76.24	77.93	80.60
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.8457	0.8805	0.8812	0.9051	0.9374	0.9941	1.0162	1.0510
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.1543	0.1195	0.1188	0.0949	0.0626	0.0059	-0.0162	-0.0510

Segundo Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.678	0.713	0.691	0.77	0.802	0.853	0.874	0.858
ABS (2)	0.696	0.718	0.726	0.748	0.763	0.847	0.828	0.880
\bar{x}	0.687	0.7155	0.726	0.7625	0.7825	0.85	0.851	0.869
σ	0.009	0.0025	0.035	0.0145	0.0195	0.003	0.023	0.11
C.V.. (%)	1.31	0.34	4.82	1.90	2.49	0.35	2.70	1.26

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	63.46	66.13	67.11	70.53	72.40	78.73	78.82	80.51
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.8275	0.8623	0.8751	0.9197	0.9440	1.0266	1.0278	1.0498
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.1725	0.1377	0.1249	0.0803	0.056	-0.0266	-0.0278	-0.0498

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETIL SALICILICO T = 50 °C

pH = 13.0

SOLUCION DE HIDROXIDO DE SODIO 0.1 M

Tercer Ensayo

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
ABS (1)	0.667	0.708	0.728	0.809	0.833	0.862	0.882	0.952
ABS (2)	0.662	0.679	0.730	0.801	0.833	0.818	0.850	0.854
\bar{x}	0.6645	0.6935	0.729	0.805	0.833	0.84	0.866	0.903
σ	0.0025	0.0145	0.001	0.004	0	0.022	0.016	0.049
C.V. (%)	0.37	2.09	0.13	0.49	0	2.61	1.84	5.42

TIEMPO (segundos)

	0	900	1800	2700	3600	4800	6000	7200
CONC. A.S. ($\mu\text{c/ml}$)	61.35	64.07	67.39	74.51	77.13	77.79	80.22	83.69
CONC. A.A.S. DEGRADADO (mg/ml)	0.8	0.8354	0.8787	0.9716	1.0057	1.0143	1.0460	1.0913
CONC. A.A.S. RESIDUAL (mg/ml)	0.2	0.1646	0.1213	0.0284	-0.0057	-0.143	-0.0460	-0.0913

PARAMETROS ESTADISTICOS DEL ENSAYO DE ESTABILIDAD T=50 °C

pH = 13.0

ENSAYOS DE ESTABILIDAD	LOGARITMO DE LA VELOCIDAD DE DEGRADACION (LOG K)	PORCIENTO DE A.A.S DEGRADADO (%)	COEFICIENTE DE CORRELACION (r)
1	-3.2369	100.00	-0.8421
2	-3.5086	100.00	-0.9760
3	-3.1645	100.00	-0.8993

MEDIA DE LOG K (\bar{K})	-3.3033
DESVIACION ESTANDAR (σ)	0.1481
PORCIENTO DE COEFICIENTE DE VARIACION (% C.V.)	4.4840
$\bar{K} \pm \sigma$	-3.1552 / -3.4514

ENSAYO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO
SOLUCION DE HIDROXIDO DE SODIO 0.05 M
pH = 13.0 T = 50°C

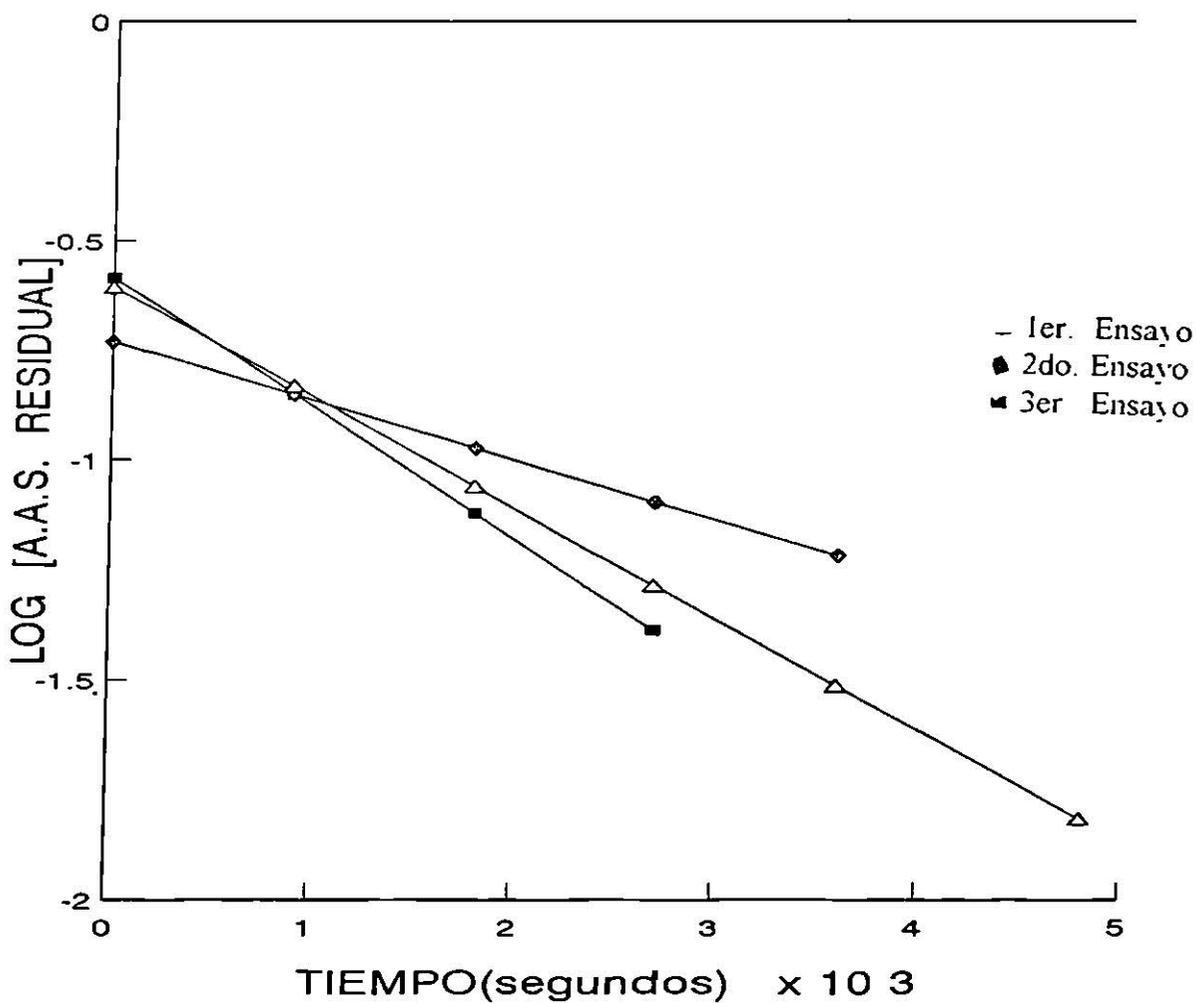


Figura 26

DISCUSION DE RESULTADOS

4.5. DISCUSION DE RESULTADOS.

En la Tabla 43 se desglosan los valores de las constantes de velocidad de degradación del ácido acetilsalicílico (K) para cada uno de los valores de pH estudiados a una temperatura de 25°C. Asimismo se incluyen los valores de log K. Se aprecia que el valor menor de K corresponde al estudio de estabilidad realizado a pH de 2.5, por lo tanto éste corresponde al *pH de máxima estabilidad de la aspirina* en solución a dicha temperatura.

Con objeto de visualizar de una mejor manera el valor de pH de máxima estabilidad para el ácido acetilsalicílico en solución acuosa a 25°C se realizó la representación gráfica de los valores de log K en función del pH. (Figura 27). En esta figura, denominada *Perfil pH-Velocidad de Degradación*, se puede apreciar que a pH de 1 se presenta un valor relativamente alto de velocidad de degradación de la Aspirina; a pH de 2.5 se observa un valor mínimo de log K, el cual se incrementa a partir del valor de pH = 3 y se mantiene casi constante desde el pH = 4 hasta un pH de 9. A partir del pH = 11 se observa que nuevamente se incrementa la velocidad de degradación del ácido acetilsalicílico.

En la Tabla 44 se muestran los valores de las constantes de velocidad de degradación de la aspirina (K) correspondientes a cada uno de los valores de pH estudiados a temperatura de 50°C. Al igual que en el caso de estudio realizado a 25°C se indican los valores de log de K. Se observa que el valor de pH al cual le corresponde el mínimo valor de K es nuevamente el de 2.5. Sin embargo, los valores de velocidad de degradación son mayores a los observados en el estudio de estabilidad realizado a 25°C, lo que nos indica que la inestabilidad de la aspirina aumenta conforme se incrementa la temperatura. En el estudio realizado a 50°C se aprecia que la velocidad de degradación (K) aumenta aproximadamente diez veces, con respecto a la observada a 25°C en los valores de pH de 1 a 8 y en valores de pH superiores a 9 el valor de K se incrementa de 15 (pH=9) a 35 (pH=13) veces.

En la Figura 28 se muestra el Perfil pH-Velocidad de Degradación correspondiente al estudio de estabilidad realizado a 50°C. Dicho perfil presenta una gran similitud con el observado en el caso del estudio realizado a 25°C: Los mayores valores de log K se obtienen en pH = 1, 11 y 13, el valor mínimo se observa a pH de 2.5 y el log K permanece casi constante desde el valor de pH de 4 hasta el de 9.

Como ya se indicó anteriormente los valores de K son mayores a la temperatura de 50°C con respecto a los correspondientes a temperatura de 25°C. Esto se puede apreciar en la Figura 29 donde se muestran los Perfiles pH-Velocidad de Degradación que son resultado de los ensayos realizados a ambas temperaturas.

TABLA No. 43

**CONSTANTES DE VELOCIDAD DE DEGRADACION (K) DEL
ACIDO ACETILSALICILICO EN SOLUCION ACUOSA EN
FUNCION DEL pH.**

TEMPERATURA DE 25°C

pH	K	log K
1.0	7.4421×10^{-6}	- 5.1283
2.0	1.0777×10^{-6}	- 5.9675
2.5	7.4370×10^{-7}	- 6.1286
3.0	1.3007×10^{-6}	- 5.8858
4.0	$2,4888 \times 10^{-6}$	- 5.8858
5.0	3.4578×10^{-6}	- 5.4612
6.0	3.1761×10^{-6}	- 5.4981
7.0	3.9436×10^{-6}	- 5.4041
8.0	4.6989×10^{-6}	- 5.3280
9.0	4.3401×10^{-6}	- 5.3625
11.0	6.0827×10^{-6}	- 5.2159
13.0	1.4099×10^{-6}	- 4.8508

ENSAYO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO

T = 25°C

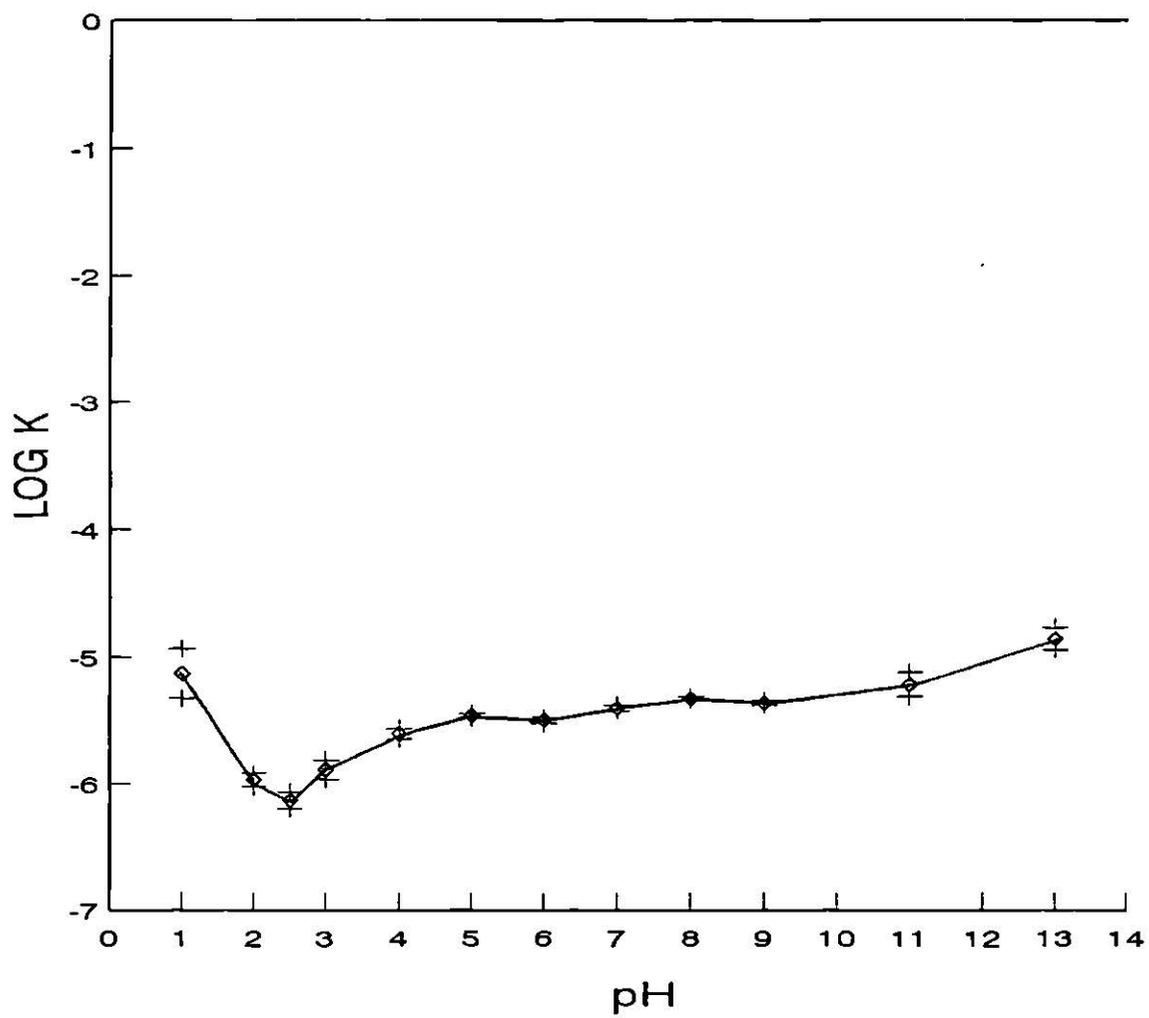


Figura 27

TABLA No. 44

**CONSTANTES DE VELOCIDAD DE DEGRADACION (K) DEL
ACIDO ACETILSALICILICO EN SOLUCION ACUOSA EN
FUNCION DEL pH.**

TEMPERATURA DE 50°C

pH	K	log K
1.0	8.7417 x 10 ⁻⁵	- 4.0584
2.0	1.0806 x 10 ⁻⁵	- 4.9663
2.5	8.3772 x 10 ⁻⁶	- 5.0769
3.0	1.1926 x 10 ⁻⁵	- 4.9235
4.0	3.5334 x 10 ⁻⁵	- 4.4518
5.0	3.9728 x 10 ⁻⁵	- 4.4009
6.0	3.7705 x 10 ⁻⁵	- 4.4236
7.0	5.2504 x 10 ⁻⁵	- 4.2798
8.0	5.1748 x 10 ⁻⁵	- 4.2861
9.0	6.9903 x 10 ⁻⁵	- 4.1555
11.0	1.2516 x 10 ⁻⁴	- 3.9025
13.0	4.9739 x 10 ⁻⁴	- 3.3033

ENSAYO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO

T = 50°C

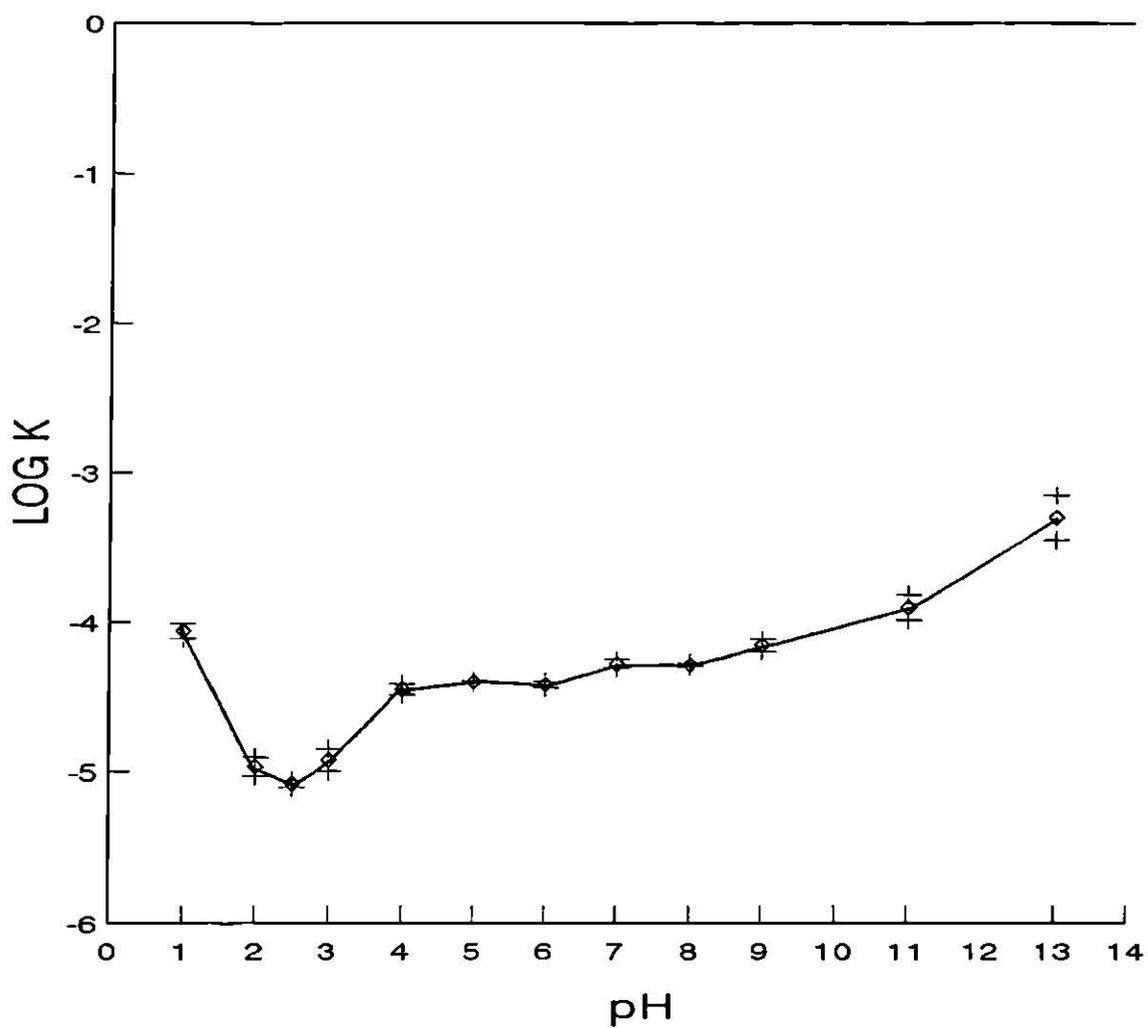


Figura 28

ENSAYO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO
COMPARACION DE PERFILES pH-VELOCIDAD DE DEGRADACION
T = 25 y 50°C

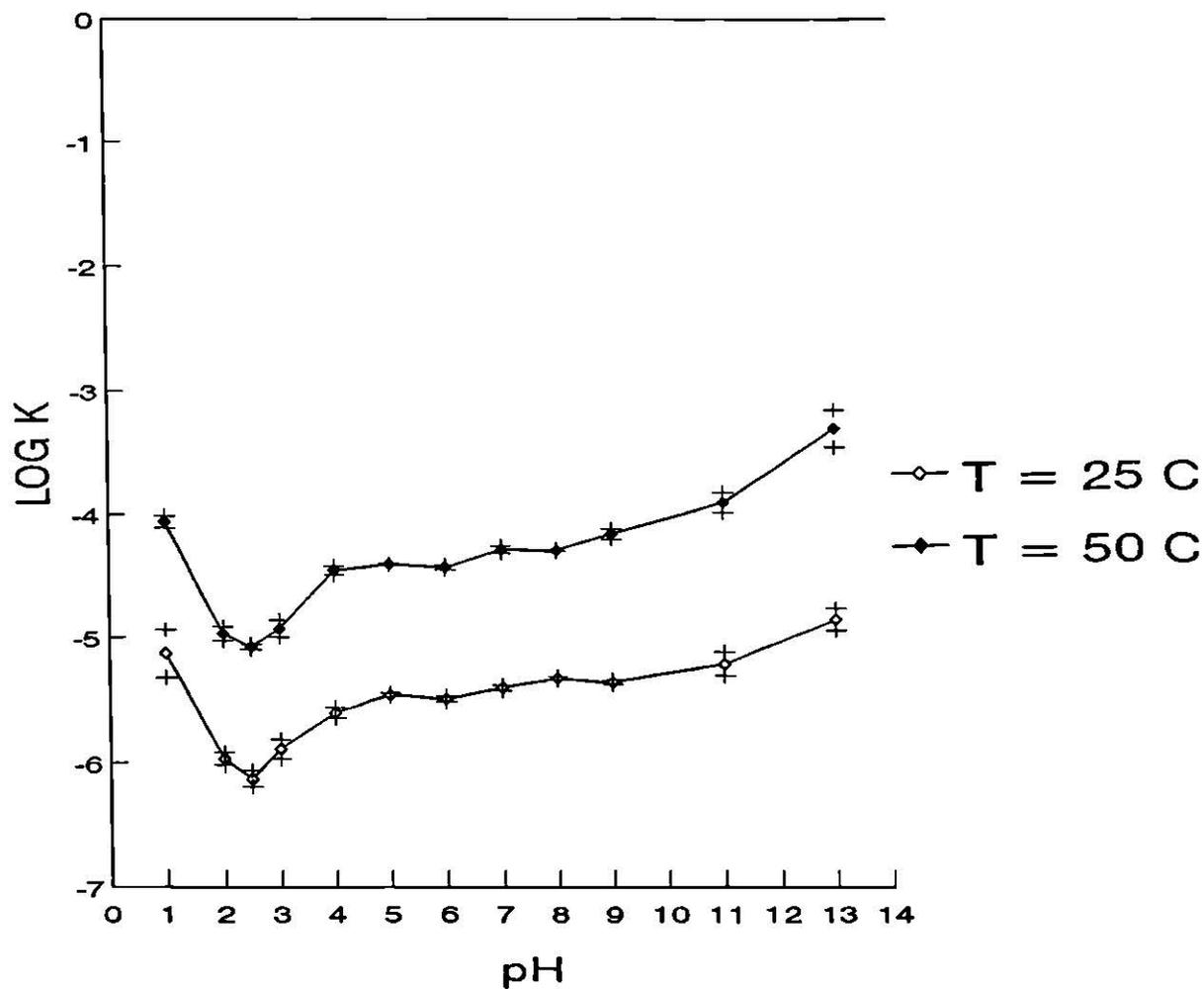


Figura 29

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio se considera que en la práctica de Estabilidad de Medicamentos para ser desarrollada en el Laboratorio de Farmacia IV (Tecnología y Control de Medicamentos II) por los alumnos del 8° Semestre de la carrera de Químico Farmacobiólogo, no es indispensable que se realice la determinación del pH de máxima estabilidad para la Aspirina empleando en una amplia gama de valores de pH. En dicha práctica, la cual se encuentra descrita en el Apéndice de este trabajo, el alumno determinará el pH de máxima estabilidad para soluciones acuosas de Aspirina a temperaturas de 25 y 50°C realizando el ensayo únicamente con cinco valores de pH: 1.0, 2.5, 4.0, 7.0 y 13.0. En éstos se observan valores característicos de K que le permitirán al alumno establecer de una manera relativamente sencilla las condiciones en las cuales el ácido acetilsalicílico es más estable, así como su periodo de caducidad..

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. El pH de máxima estabilidad para el ácido acetilsalicílico en solución acuosa a temperaturas de 25°C y 50°C es de 2.5.
2. La velocidad de hidrólisis de la Aspirina en solución acuosa a 50°C es aproximadamente diez veces mayor a la que presenta a 25°C en valores de pH comprendidos entre 1 y 8. La velocidad de degradación se incrementa de forma aún más notable en valores de pH superiores a 9 (15 a 35 veces).
3. Los *perfiles pH-velocidad de degradación* correspondientes a los estudios de estabilidad del Acido Acetilsalicílico realizados a 25°C y 50°C presentan una gran similitud a los descritos en la bibliografía para ensayos realizados a 17°C.
4. Se establece el protocolo para la realización de una Práctica de Estabilidad de Medicamentos en el Laboratorio de Farmacia IV (Tecnología y Control de Medicamentos II) por parte de los alumnos de Octavo Semestre de la carrera de Químico Farmacobiólogo en la cual se realizará la determinación del pH de máxima estabilidad para el Acido Acetilsalicílico estudiando la degradación de dicho fármaco en valores de pH de 1.0, 2.5, 4.0, 7.0 y 13.0 a temperaturas de 25°C y 50°C.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- *COOPER J.*
Advances in Pharmaceutical Sciencies
Academic Press, Londres (1971)
- 2.- *DEL POZO, A. PROFDR.*
Farmacia Galénica Especial
Tomo I (1977)
Barcelona,
- 3.- *FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS.*
Quinta Edición (1988)
Secretaria de Salud.
- 4.- *FOYE, WILLIAM O.*
Principios de Química Farmacéutica
Editorial Reverté, S.A. (1984)
- 5.- *FRANQUESA G. RAMON.*
Estabilidad de Medicamentos
Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria (1985)
- 6.- *GOODMAN GUILDMAN A.*
Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica
Octava Edición (1991)
Editorial Médica Panamericana.
- 7.- *HELMAN J.*
Farmacotecnia Teórica y Práctica
Tomo VIII (1982)
Editorial C.E.C.S.A.
- 8.- *SBARBATI N.*
Estabilidad de Medicamentos.
Editorial El Ateneo (1975)
- 9.- *REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCIES*
Décimo séptima Edición
Tomo II (1985)
Editorial Médica Panamericana.

APENDICE

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS
LABORATORIO DE FARMACIA IV
TECNOLOGIA Y CONTROL DE MEDICAMENTOS II

PRACTICA

Determinación del pH de máxima estabilidad para el
Acido Acetilsalicílico en solución acuosa
temperaturas de 25°C y 50°C

Objetivo

Que el alumno aplique sus conocimientos teóricos de cinética química en la determinación del pH de máxima estabilidad de un fármaco en solución.

Introducción

El uso de formas farmacéuticas orales líquidas se justifica por la fácil administración de ellas y al ser sistemas homogéneos en los cuales el principio activo se encuentra en solución, presentan la ventaja de que el fármaco se absorbe de manera más rápida en el organismo puesto que se elimina la etapa de disolución imprescindible para que éste se encuentre disponible para su absorción. Por otra parte, la formulación de fármacos en solución presenta problemas de estabilidad puesto que estos contienen grupos funcionales

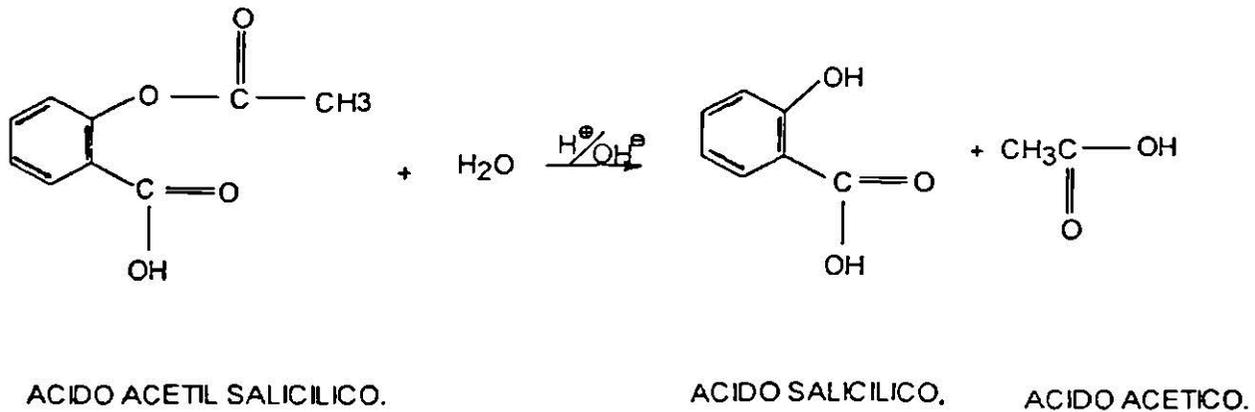
lábil como son: éster, amida, lactonas y lactamas que son fácilmente hidrolizados en agua, en presencia de iones hidronio o iones hidróxilo (Catálisis Específica ácido-base).

La magnitud de la velocidad de este tipo de hidrólisis varía con el pH y la temperatura. En los estudios de la catálisis por iones H^+ y OH^- , se calculan las diferentes constantes de velocidad de degradación a los diferentes valores de pH. Al representar gráficamente el logaritmo de las constantes de degradación en función del pH (*Perfil pH-velocidad de degradación*), se observará que el rango de pH de mínima descomposición del fármaco (o máxima estabilidad) está representado por el punto de inflexión mínimo de la curva obtenida.

El conocimiento de este punto es de gran utilidad en el desarrollo de formas farmacéuticas líquidas, para poder establecer estabilidad óptima y de esta forma asegurar su actividad farmacológica y su seguridad clínica.

Estos estudios pueden efectuarse a temperaturas elevadas para obtener los datos en el menor tiempo posible, pues se ha observado que en solución no se altera la información obtenida y puede extrapolarse a temperaturas normales de almacenaje.

La reacción de hidrólisis del Acido Acetilsalicílico (AAS) da lugar a la formación de Acido Salicílico (AS) y Acido Acético, tal como se muestra en el siguiente esquema:



La velocidad de descomposición de la Aspirina se determinará mediante la cuantificación del AS presente en la solución cuya concentración se incrementa conforme transcurre el tiempo. Las muestras de AS se hacen reaccionar con un Reactivo Desarrollador de Color (Nitrato férrico y Cloruro mercúrico) formándose un quelato de color violeta tanto más intenso conforme mayor es la cantidad de AS generada por la hidrólisis del AAS. Los

valores de absorbancia de las muestras convenientemente procesadas se determinan en un espectrofotómetro adecuado. Las absorbancias obtenidas se interpolan en una curva estándar de Acido Salicílico y dado que, estequiométricamente, cada mg de AS equivale a 1.304 mg de AAS degradado se puede determinar la concentración de Aspirina remanente en la solución en función del tiempo.

La determinación de la constante de degradación del fármaco (K) se realiza a partir de la pendiente de la recta obtenida al representar gráficamente el logaritmo de la concentración residual de Aspirina en la solución en función del tiempo. El pH al que le corresponda el mínimo valor de K, corresponderá al pH de máxima estabilidad del Acido Acetilsalicílico en solución acuosa a la temperatura del estudio.

Material y Equipo

- Matraces volumétricos de 1000 ml
- Matraces volumétricos de 500 ml
- Matraces volumétricos de 50 ml
- Matraces volumétricos de 25 ml
- Matraces volumétricos de 10 ml
- Vasos de precipitado de 1000 ml
- Vasos de precipitado de 250 ml
- Vasos de precipitado de 100 ml
- Vasos de precipitado de 50 ml
- Probeta de 1000 ml
- Probeta de 250 ml
- Probeta de 100 ml
- Tubos grandes de 20 mm x 17.5 mm
- Tubos medianos de 15 mm x 15 mm
- Pipeta volumétrica de 10 ml
- Pipeta volumétrica de 5 ml
- Pipeta volumétrica de 2 ml
- Pipeta volumétrica de 1 ml
- Pipeta serológica de 10 ml
- Pipeta serológica de 5 ml
- Pipeta automática de 200 - 1000 μ l
- Pipeta automática de 20 -200 μ l
- Puntillas
- Pisetas

Equipo

Termómetro
Baño María
Cronómetro
Balanza Analítica
Refrigerador
pHmetro
Espectrofotómetro
Celdillas
Roto-torque
Placas de agitación

Metodología

El desarrollo experimental se divide en las siguientes sesiones:

Primera Sesión

- Preparación de soluciones.
- Elaboración de curvas de Calibración para la determinación de Acido Salicílico en valores de pH de 1, 2.5, 4, 7 y 13.

Segunda Sesión.

- Realización de estudio de Estabilidad del Acido Acetilsalicílico en solución acuosa en valores de pH de 1, 2.5, 4, 7, y 13 y temperaturas de 25°C y 50°C.

PRIMERA SESION

Preparación de soluciones

Solución Metanol-Etanol (1:20)

Colocar 50 ml de alcohol metílico y 950ml de alcohol etílico en un matraz volumétrico de 1 litro.

Solución de Reactivo Desarrollador de Color

Disolver 40 g de Nitrato férrico y 40 g de Cloruro mercúrico en 120 ml de ácido clorhídrico 1 N y diluir con agua a 1000 ml.

Amortiguador de Ácido clorhídrico-Cloruro de potasio pH = 1 y pH = 2.5

Preparar según metodología señalada en la USP XXI (Farmacopea de los Estados Unidos)

Solución reguladora de Acido Bórico pH = 4 y pH = 7

Preparar según metodología señalada en la USP XXI (Farmacopea de los Estados Unidos).

Solución de Hidróxido de sodio 1M (pH = 13)

Disolver 20 g de hidróxido de sodio en un matraz volumétrico de 500 ml y llevar a volumen con agua.

Elaboración de curvas de Calibración para la determinación de Acido Salicílico en valores de pH de 1, 2.5, 4, 7 y 13.

Solución patrón

Se colocan 25 mg de ácido salicílico en un matraz volumétrico de 25 ml, se disuelve y se lleva a volumen con solución de metanol-etanol (1:20).

Blanco

En un matraz volumétrico de 10 ml se colocan 1.5 ml de solución metanol-etanol (1:20), 5 ml de reactivo desarrollador de color, 1 ml de solución reguladora de pH y se lleva a volumen con agua destilada.

Procedimiento

Se toma una alícuota de la solución patrón (Tabla 1), según corresponda a la concentración de ácido salicílico que se desee alcanzar, y se coloca en un matraz volumétrico de 10 ml, se le añade 1.3 ml de solución metanol-etanol (1:20), 5 ml de reactivo desarrollador de color, 1 ml de la solución reguladora en estudio y se lleva a volumen con agua destilada. Determinar la absorbancia de cada una de las muestras en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 540 nm.

Tabla No. 1

No.	Alícuota de Solución patrón (ml)	Concentración de Acido Salicílico ($\mu\text{g/ml}$)
1	0.1	10
2	0.2	20
3	0.4	40
4	0.8	80
5	1.2	120
6	1.5	180

SEGUNDA SESION

Realización de estudio de Estabilidad del Acido Acetilsalicílico en solución acuosa en valores de pH de 1, 2.5, 4, 7, y 13 y temperaturas de 25°C y 50°C.

En un matraz volumétrico de 50 ml, se colocan 50 ml de ácido acetilsalicílico, se disuelven con 5 ml de solución metanol-etanol (1:20), se añade 10 ml de la solución reguladora correspondiente al pH de estudio y se lleva a volumen con agua destilada. Se coloca en un baño de agua termostatzado a 25°C o 50°C, según sea el ensayo que corresponda realizar.

A diversos intervalos de tiempo (Tabla 2) se toman muestras de 1 ml de la solución de ácido acetilsalicílico y se procesan con el fin de determinar la cantidad de ácido salicílico presente en cada una de las muestras.

TABLA No. 2

TIEMPO DE MUESTREO

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETILSALICILICO

EN SOLUCION ACUOSA

Temperatura = 25°C

No. de muestra	Tiempo (hrs)
1	2
2	4
3	8
4	12
5	24
6	48
7	72
8	96
9	144

Temperatura = 50°C

No. de muestra	Tiempo (hrs)
1	0.25
2	0.50
3	0.75
4	1.0
5	1.33
6	1.66
7	2.0
8	3.0
9	4.0
10	6.0

Cada muestra se coloca en un matraz volumétrico de 10 ml, se le añade 1.3 ml de solución metanol-etanol (1:20), 5 ml de reactivo desarrollador de color y se lleva a volumen con agua destilada. Las lecturas de absorbancia de cada una de las muestras se realiza a 540 nm en espectrofotómetro.

TABLAS DE DATOS EXPERIMENTALES

CURVAS DE CALIBRACION DE ACIDO SALICILICO

pH =

Concentración Acido Salicílico ($\mu\text{g/ml}$)	Absorbancia

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE ACIDO ACETILSALICILICO

Temperatura =

pH =

No. de muestra	Tiempo (horas)	Absorbancia	Concentración Acido Salicílico ($\mu\text{g/ml}$)

REPORTE

1. Realizar la curva de calibración de ácido salicílico para cada uno de los valores de pH en estudio.
2. Determinar la concentración residual del ácido acetilsalicílico en la solución en función del tiempo para cada uno de los valores de pH estudiados y a ambas temperaturas (25°C y 50°C). Realizar la representación gráfica del logaritmo de la concentración residual del ácido acetilsalicílico en función del tiempo.
3. Determinar los valores de la constantes de degradación (K) del ácido acetilsalicílico para cada uno de los ensayos realizados.
4. Realizar la representación gráfica de los valores de logaritmo de K en función del pH y determinar el pH de máxima estabilidad para la aspirina a solución a cada una de las temperaturas del estudio
5. Calcular el periodo de validez de las soluciones de aspirina a temperatura ambiente.

TABLAS DE RESULTADOS

CINETICA DE DEGRADACION DEL ACIDO ACETILSALICILICO

Temperatura =

pH =

Concentración Residual Acido Acetilsalicílico (mg/ml)	Tiempo (horas)

DETERMINACION DEL pH DE MAXIMA ESTABILIDAD

Temperatura =

pH	Constante de degradación (K)

