

# Estudio de procedimientos de obtención de antibióticos betalactámicos solubles mediante el proceso de la liofilización

José R. Ticó Grau

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tesisenred.net](http://www.tesisenred.net)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

FACULTAD DE FARMACIA

ESTUDIO DE PROCEDIMIENTOS DE OBTENCION  
DE ANTIBIOTICOS BETALACTAMICOS SOLUBLES  
MEDIANTE EL PROCESO DE LA LIOFILIZACION

Memoria que para optar al  
Grado de Doctor en Farmacia  
presenta José R. Ticó Grau

BARCELONA 1987

### 19.2.3 Conclusiones:

Observando los resultados de los lotes liofilizados en disolución acuosa, deducimos que, a medida que aumenta la concentración de amoxicilina, %p/v por vial, disminuye la riqueza de amoxicilina sódica (lotes C y D respecto lotes A y B), ello lleva consigo que las S.A.I. de los lotes C y D sean mayores que las de los lotes A y B.

Por otro lado, hay diferencias dentro de los lotes de igual concentración de amoxicilina, ya sea entre A y B entre C y D.

De los lotes A y B, el A tiene mayor riqueza que el B, siendo la única diferencia entre ambos, la temperatura de disolución.

A una temperatura de disolución inferior a 10°C, se obtiene mayor riqueza y menor S.A.I. Dentro de un mismo lote, por ejemplo el lote A (igual en cada lote), observamos además que a menor pH mayor riqueza de amoxicilina y menor S.A.I.

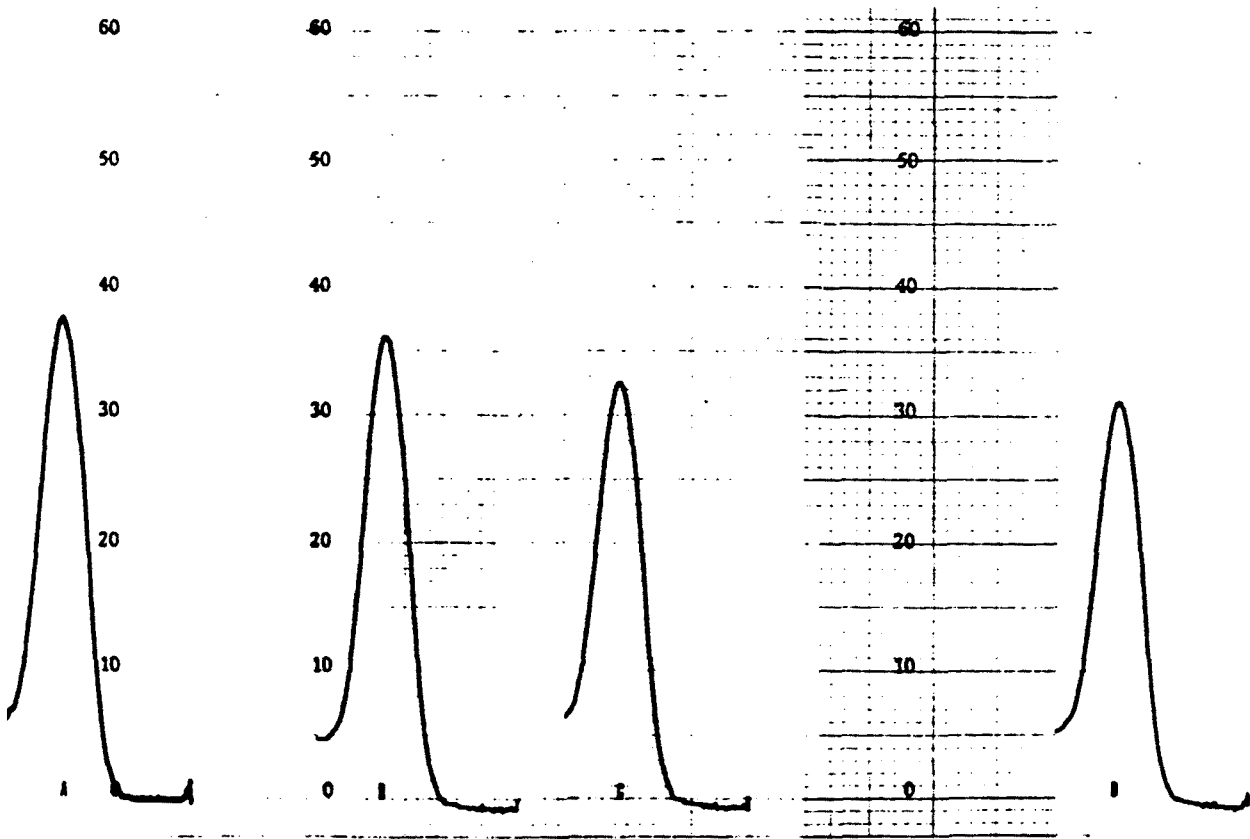
De todo ello, podemos deducir que el proceso de liofilización en disolución acuosa transcurre de forma idónea cuando:

- la concentración de amoxicilina por vial es del 10 % p/v.
- la temperatura de disolución es inferior a 10°C.
- es el pH más bajo de los estudiados .

Resumiendo, las condiciones de la fórmula  $A_1$ .

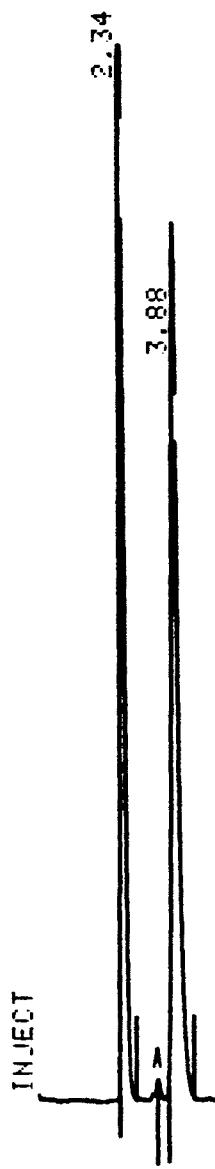
Asimismo, la correlación entre el método espectrofotométrico y nuestro método CLAR, es similar a la de otros trabajos publicados (129).

Las gráficas n° 38 a 46, muestran los espectros U.V. de las fórmulas A, B, C y D, así como los cromatogramas de las fórmulas de menor y mayor pH de cada lote estudiado. Pudiéndose observar asimismo que, el ácido amoxicipeniloico (pico A), aumenta al incrementarse el pH y la temperatura de disolución.



Gráfica n° 38 . Espectros U.V. de los lotes A, B, C y D, respectivamente





JUN. 18. 1984 12:10:09 CHART 0.50 CM/MIN FLOW 1.20 ML/MIN  
 PRESSURE 1850.0 RUN #5 CALC #0  
 COLUMN SOLVENT OPR ID: 6

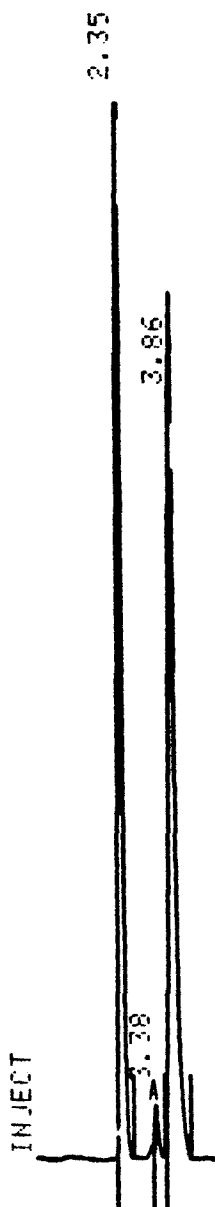
EXTERNAL STANDARD QUANTITATION

PEAK#	AMOUNT	RT	EXP RT	AREA	RF
1	5051.05000	2.34		5051070 L	0.0000000E0
2	4913.37000	3.88		4913393 L	0.0000000E0
TOTAL	9964.42000				

Waters Associates

Gráfica nº 39: Lote A<sub>1</sub>

ites

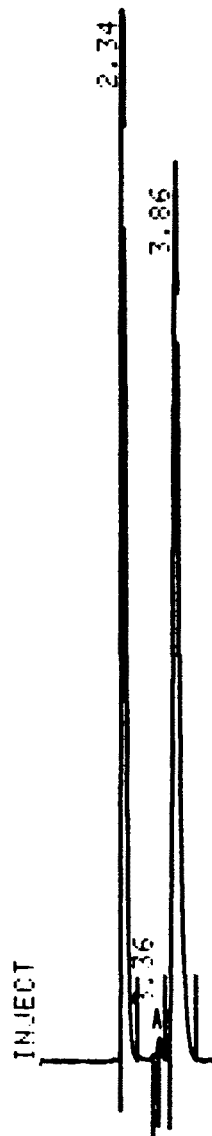


JUN. 18. 1984 12:39:34 CHART 0.50 CM/MIN FLOW 1.20 ML/MIN  
 PRESSURE 1850.0 RUN #10 CALC #0  
 COLUMN SOLVENT QPR ID: 6

EXTERNAL STANDARD QUANTITATION

PEAK#	AMOUNT	RT	EXP RT	AREA	RF
	5049.67000	2.35		5049694 L	0.0000000E0
	168.62100	3.38		168621 L	0.0000000E0
	4678.09000	3.86		4678113 L	0.0000000E0
TOTAL	9896.38000				

Gráfica nº 40 : Lote A<sub>4</sub>

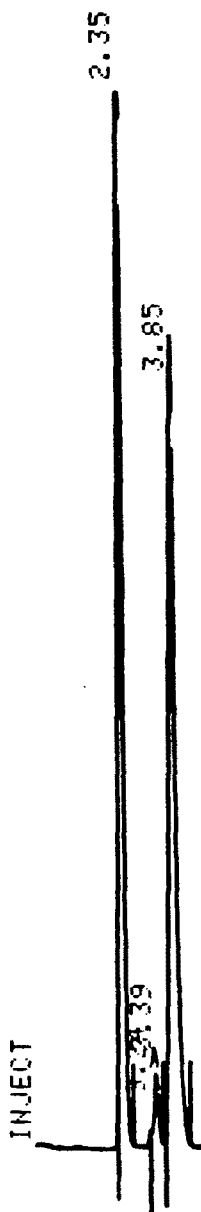


JUN. 18. 1984 12:04:23 CHART 0.50 CM/MIN FLOW 1.20 ML/MIN  
 PRESSURE 1850.0 PUN #4 CALC #0  
 COLUMN SOLVENT OPR ID: 6

EXTERNAL STANDARD QUANTITATION

936

PEAK#	AMOUNT	RT	EXP RT	AREA	PF
	5088.09000	2.34		5088113 L	0.000000E0
	37.15000	3.36		37150 L	0.000000E0
	4948.69000	3.86		4948715 L	0.000000E0
TOTAL	10073.90000				



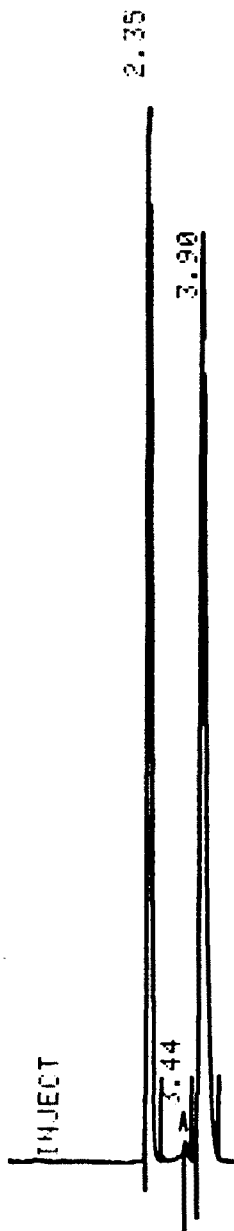
JUN. 18, 1984 15:39:57 CHART 0.50 CM/MIN FLOW 1.20 ML/MIN  
 PRESSURE 1850.0 RUN #27 CALC #0  
 COLUMN SOLVENT OPR ID: 6

EXTERNAL STANDARD QUANTITATION

PEAK#	AMOUNT	RT	EXP RT	AREA	RF
	5068.07000	2.35		5068090 L	0.000000E0
	35.02400	3.24		35024 F	0.000000E0
	273.67800	3.39		273678 L	0.000000E0
	4506.93000	3.85		4506954 L	0.000000E0
TOTAL	9883.70000				



Waters Associates



JUN. 19. 1984 11:43:31 CHART 0.50 CM/MIN FLOW 1.20 ML/MIN  
 PRESSURE 2000.0 RUN #3 CALC #0  
 COLUMN SOLVENT OPR ID: 6

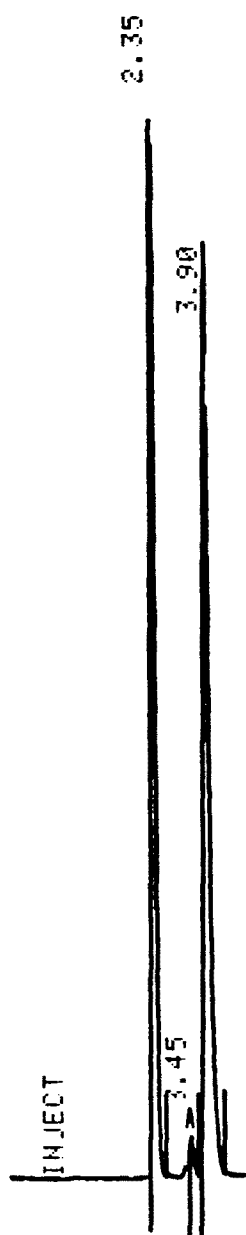
EXTERNAL STANDARD QUANTITATION

PEAK #	AMOUNT	RT	EXP RT	AREA	RF
	5000.29000	2.35		5000316 L	0.0000000E0
	61.74600	3.44		61746 L	0.0000000E0
	4740.31000	3.90		4740337 L	0.0000000E0
TOTAL	9802.35000				

ssociates

# #

Gráfica nº 43: Lote C<sub>1</sub> .



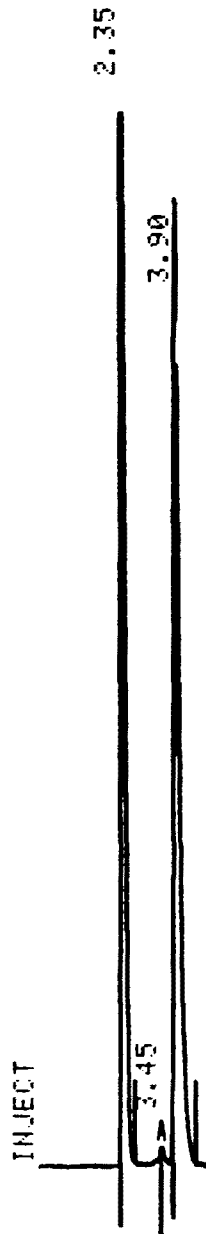
JUN. 19, 1984 12:49:43 CHART 0.50 CM/MIN FLOW 1.20 ML/MIN  
 PRESSURE 2000.0

COLUMN RUN #13 CALC #0  
 SOLVENT OPER ID: 6

EXTERNAL STANDARD QUANTITATION

PEAK#	AMOUNT	RT	EXP RT	AREA	L	RF
	5106.56000	2.35		5106580	L	0.0000000E0
	118.32200	3.45		118322	L	0.0000000E0
	4518.59000	3.90		4518614	L	0.0000000E0

083



087

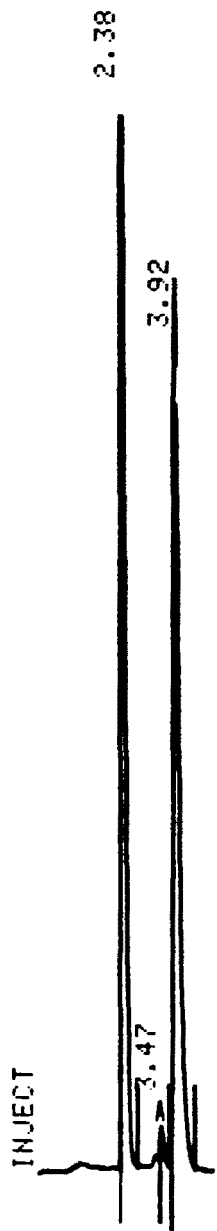
JUN. 19. 1984 15:04:21 CHART 0.50 CM/MIN FLOW 1.20 ML/MIN  
 PRESSURE 2000.0 RUN #22 CALC #0  
 COLUMN SOLVENT OPR ID: 6

EXTERNAL STANDARD QUANTITATION

PEAK#	AMOUNT	RT	EXP RT	AREA	RF
	5197.73000	2.35		5197759 L	0.0000000E0
	4824.29000	3.90		4824310 L	0.0000000E0
TOTAL	10022.00000				



Gráfica nº 45: Lote D<sub>1</sub>.



JUN. 19, 1984 15:54:22 CHART 0.50 CM/MIN FLOW 1.20 ML/MIN  
 PRESSURE 2000.0

COLUMN RUN #30 CALC #0  
 SOLVENT OPR ID: 6

EXTERNAL STANDARD QUANTITATION

PEAK#	AMOUNT	RT	EXP RT	AREA	RF
	5159.41000	2.38		5159433 L	0.0000000E0
	106.33400	3.47		106334 L	0.0000000E0
	462.90000	3.92		4562920 L	0.0000000E0
TOTAL	9728.64000				

Gráfica nº 46 : Lote D<sub>4</sub> .



### 19.3 Liofilización en disolución acuoso-orgánica:

Para el estudio de la amoxicilina sódica obtenida por liofilización en medio acuoso-orgánico, hemos empleado como disolventes orgánicos el tert-butanol y el acetato de etilo. Los hemos escogido porque cada uno de ellos es representativo de un sistema de congelación con disolvente orgánico. El tert-butanol pertenece al grupo de disolventes orgánicos que se congelan totalmente, mientras que el acetato de etilo pertenece al grupo de los que no se congelan totalmente (pág.47). Ambos representan igualmente a grupos distintos en relación a las características de secado.

Las características físico-químicas de los dos disolventes se hallan resumidas en el cuadro nº 39 .

El estudio con los disolventes orgánicos se ha realizado a las mismas concentraciones p/v por vial de amoxicilina, que las empleadas en la liofilización en medio acuoso, pero de acuerdo con los resultados obtenidos, adoptando las condiciones de la fórmula A<sub>1</sub>. Es decir, temperatura de disolución inferior a 10°C y al menor pH.

#### 19.3.1. Liofilización en disolución acuoso-orgánica con tert-butanol:

La concentración de tert-butanol empleada oscila entre el 5 y el 40 % V/V. Debido a que en un preestudio se ha observado que la solución de amoxicilina trihidrato al 20 % P/V y al

20 % V/V de tert-butanol, tiene un tiempo de disolución elevado (34 minutos), lo que facilita los procesos de hidrólisis, no trabajamos con concentraciones superiores de tert-butanol a esa concentración de amoxicilina.

Disolvente	tert-butanol	Acetato de etilo
Pm	74,12	88,12
Dens. 20°C	0,7887 g/cc	0,9003 g/cc
Punto fusión	25,6°C	- 83°C
Punto ebullición	82,41°C	77,06°C
LD <sub>50</sub> * en ratas	3,59 g/kg	11,3 g/kg

Cuadro nº 39 .

Las fórmulas estudiadas se hallan recopiladas en el cuadro nº 40. El proceso de liofilización se ha realizado de acuerdo con su ATD (pág. 170).

\* (130, 131).

FORMULA	Concent. de Amoxicilina trihidrato % P/V	% Concentración tert-butanol V/V
T <sub>1</sub>	10	5
T <sub>2</sub>	10	10
T <sub>3</sub>	10	20
T <sub>4</sub>	10	30
T <sub>5</sub>	10	40
AT <sub>1</sub>	20	5
AT <sub>2</sub>	20	10
AT <sub>3</sub>	20	20

Cuadro n° 40.

19.3.1.1 Fórmula general del lote T:

Parámetros a controlar:

Concentración de amoxicilina trihidrato : 10 % P/V

pH de la solución a liofilizar:

Temperatura de disolución:

Tiempo de disolución:

	<u>Vial</u>	<u>10 viales</u>
Amoxicilina trihidrato .....	0,4025 g	4,025 g
NaOH 2 N .....	0,6 ml	6,0 ml
tert-butanol .....	% ml	% ml
H <sub>2</sub> O p.i. c.s.p. ....	3,5 ml	35,0 ml

Técnica operativa:

1. En un vaso de precipitados que se halla sumergido en un baño de hielo a 0°C, se instala parte del H<sub>2</sub>O total a emplear a la que se añade la cantidad total correspondiente de tert-butanol. Se homogeniza bajo agitación magnética y cuando la temperatura de la disolución es inferior a 10°C ..... (id. técnica preparatoria en medio acuoso) hasta punto 6 inclusive.
7. Proceso de liofilización: Se halla resumido en el cuadro nº 41 .

FASE	TEMPERATURA °C	DURACION (h)	VACIO mm Hg
Congelación	- 35°	10	-
Desecación primaria	regulado a - 10°	48	10 <sup>-2</sup>
Desecación secundaria	regulado a + 15°	35	10 <sup>-2</sup>

Cuadro n° 41.

8. Id. a medio acuoso.

19.3.1.1.1 Resultados:

Fórmula	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	T <sub>5</sub>
Temperatura disolución °C	5	7	3	6	6
pH solución antes liofilizar	9,60	9,59	9,51	9,58	9,59
Tiempo de disolución (min)	15	15	20	22	24

Cuadro n° 42.

Fórmula	pH Despues de liofilizar	Humedad %	S.A.I.	Disolvente Residual %	Espectrofotometría % Amoxi. Na p.s.	CLAR % Amoxi. Na p.s.
T <sub>1</sub>	9,53	0,10	4,65	1,76	87,17	86,07
T <sub>2</sub>	9,51	0,102	4,41	0,93	88,18	87,22
T <sub>3</sub>	9,48	0,105	4,35	0,88	89,49	87,61
T <sub>4</sub>	9,54	0,19	4,77	1,2	88,68	86,70
T <sub>5</sub>	9,53	0,17	4,83	1,08	87,48	84,55

Cuadro n° 43.

19.3.1.2 Fórmula general del lote AT:

Parámetros a controlar :

Concentración de amoxicilina trihidrato: 20 % P/V

pH de la solución a liofilizar:

Temperatura de disolución:

Tiempo de disolución:

	<u>Vial</u>	<u>10 viales</u>
Amoxicilina trihidrato .....	0,805 g	8,05 g
NaOH 2 N .....	1,2 ml	12,0 ml
tert-butanol .....	% ml	% ml
H <sub>2</sub> O p.i. c.s.p.....	3,5 ml	35,0 ml

Técnica preparatoria:

Del punto 1 al 6 id. a lote T.

7. Proceso de liofilización: Se halla resumido en el cuadro nº 44.

8. Id. al lote T.

FASE	TEMPERATURA °C	DURACION (h)	VACIO mm Hg
Congelación	- 40°	10	-
Dsecación primaria	regulado a -, 15°	50	10 <sup>-2</sup>
Dsecación secundaria	regulado a + 15°	45	10 <sup>-2</sup>

Cuadro nº 44.

19.3.1.2.1 Resultados:

FORMULA	AT <sub>1</sub>	AT <sub>2</sub>	AT <sub>3</sub>
Temperatura de disolución °C	8	9	8
pH disolución antes de liofilizar	9,62	9,63	9,57
Tiempo de disolución (min)	21	25	34

Cuadro nº 45 .



FORMULA	PH Después de liofilizar	HUMEDAD	S.A.I.	% Disolvente residual	Espectrofotometría % Amoxi. Na p.s.	CLAR % Amoxi. Na p.s.
AT <sub>1</sub>	9,59	0,84	7,12	1,24	83,67	82,75
AT <sub>2</sub>	9,60	0,95	7,08	1,32	84,35	83,68
AT <sub>3</sub>	9,57	0,92	8,20	1,46	81,35	80,41

Cuadro n° 46 .

### 19.3.1.3 Conclusiones :

De los resultados obtenidos deducimos, que el pH de las soluciones a liofilizar del lote T es ligeramente más alto que el pH considerado idóneo del lote A, (fórmula  $A_1$ ), aunque el consumo de NaOH sea el mismo.

Esto induce a pensar que , la riqueza del lote T será inferior a la del lote A (fórmula  $A_1$  ), y , como consecuencia , se deberían obtener valores de S.A.I. superiores , debido , como hemos visto anteriormente , a que al aumentar el pH de disolución disminuye la riqueza y aumentan los valores de S.A.I. .

Pero esto no es cierto , como podemos observar en los cuadros resumen del lote T , ya que se obtienen riquezas similares y valores de S.A.I. ligeramente inferiores. ( cuadros n° 42 y 43 )

Las S.A.I. descienden al aumentar la concentración de tert-butanol hasta un 20 % V/V , a concentraciones superiores las S.A.I. aumentan y la riqueza desciende. Ello es debido , a que a medida que aumentamos la concentración de tert-butanol también aumenta el tiempo de disolución necesario para la formación de la amoxicilina sódica , llegando a ser de 24 minutos en el caso de la fórmula  $T_5$ . Este aumento del tiempo de disolución provoca una mayor degradación hidrolítica y polimerización de la amoxicilina sódica.

Asimismo , a mayor concentración de tert-butanol aumenta el porcentaje de disolvente residual , que no se elimina aunque se aumente el tiempo de desecación secundario del proceso de liofilización.

La velocidad de redisolución de las fórmulas del lote T es inferior también a un minuto. El producto liofilizado obtenido es menos denso

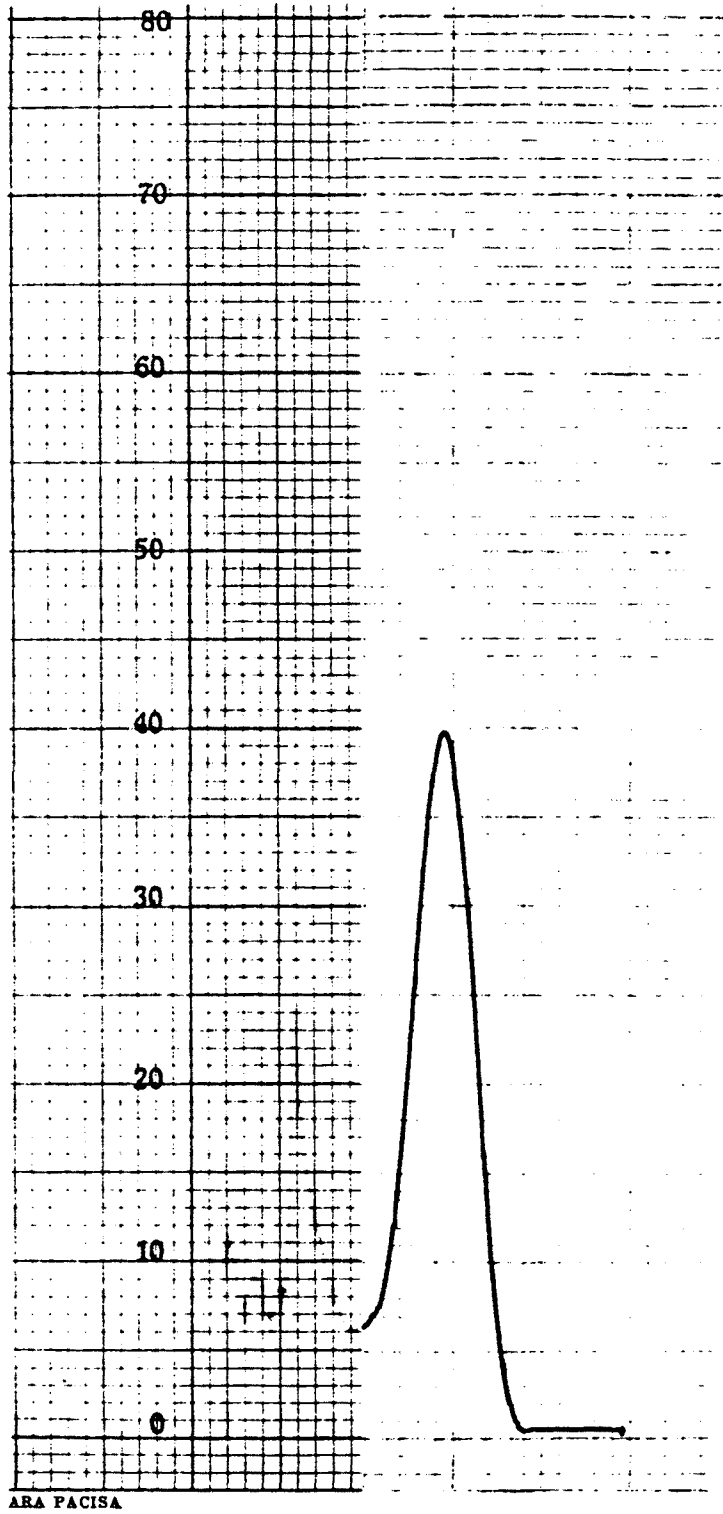
que el obtenido en medio acuoso , siendo menos denso cuanto mayor es la concentración de tert-butanol.

Ningún vial huele a tert-butanol , aunque si se manifiesta su presencia en la solución reconstituída . Los viales de las fórmulas T<sub>4</sub> y T<sub>5</sub> parecen húmedos a simple vista , pero según se puede observar , en el respectivo cuadro , su porcentaje de disolvente residual y humedad es bajo.

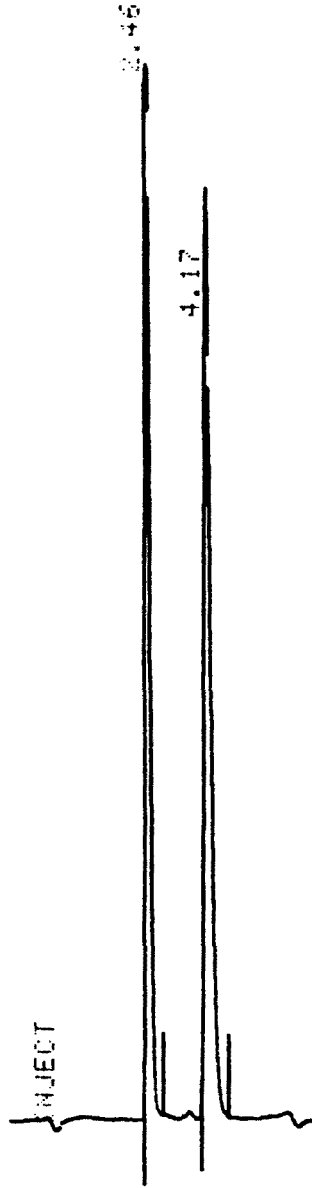
La textura del polvo liofilizado es el característico de la liofilización en medio no acuoso con tert-butanol , no es un polvo compacto sino un polvo suelto formando a modo de láminas ( pág. 45 ).

Las fórmulas del lote AT tienen menor riqueza y mayor contenido de S.A.I. , explicable porque su tiempo de disolución es más elevado que el de las fórmulas del lote T , ello provoca el efecto comentado anteriormente. ( cuadros n° 45 y 46 )

En resumen , los mejores resultados los hemos obtenido , trabajando a una concentración de amoxicilina trihidrato al 10 % P/V y al 20 % V/V de tert-butanol. Las gráficas n°47 y 48 , muestran el espectro U.V. y cromatograma de la fórmula T<sub>3</sub> .



Gráfica nº 47 : Espectro U.V. del lote T<sub>3</sub>.



OCT. 30. 1984 17:27.50 CHART 0.50 CM/MIN FLOW 1.20 ML/MIN  
 PRESSURE 1700.0 RUN #9 CALC #0  
 COLUMN SOLVENT OPR 10: 6

EXTERNAL STANDARD QUANTITATION

PEAK#	HOUNT	RT	EXP RT	AREA	RF
	5048.55000	2.46		5048569 L	0.000000E0
	5355.17000	4.17		5355199 L	0.000000E0
TOTAL	10403.70000		0.00%		

Gráfica nº 48 : Lote T<sub>3</sub>.

19.3.2 Proceso de liofilización en disolución acuoso-orgánica con Acetato de etilo:

Las soluciones acuoso-orgánicas con acetato de etilo contienen una concentración del 2,5 al 7,5 % V/V de disolvente.

Las fórmulas estudiadas se hallan descritas en los cuadros nº 47 y 48 .

Fórmula	Concen. Amox. trihidrato % P/V	Conc. Acetato Etilo % V/V	pH	Temperatura de disolución °C
AC <sub>1</sub>	10	2,5	pH <sub>1</sub>	< 10
AC <sub>2</sub>	10	5,5	pH <sub>1</sub>	< 10
AC <sub>3</sub>	10	7,5	pH <sub>1</sub>	< 10

Cuadro nº 47 .

Fórmula	Conc. Amox. trihidrato % P/V	Conc. Acetato etilo % V/V	pH	Temperatura disolución °C
ACE <sub>1</sub>	20	2,5	pH <sub>1</sub>	< 10
ACE <sub>2</sub>	20	5,5	pH <sub>1</sub>	< 10
ACE <sub>3</sub>	20	7,5	pH <sub>1</sub>	< 10

Cuadro n° 48.

19.3.2.1 Fórmula general lote AC:

Parámetros a controlar :	<u>Vial</u>	<u>10 viales</u>
Amoxicilina trihidrato .....	0,4025 g	4,025 g
Acetato de etilo .....	% ml	% ml
Na OH 2N .....	0,6 ml	6,0 ml
H <sub>2</sub> O para inyección csp. ....	3,5 ml	35,0 ml

La técnica preparativa de este lote es la misma que la empleada para el lote T.

El proceso de liofilización, se ha realizado de acuerdo con los datos proporcionados por el correspondiente ATD (pág.179), cuadro nº 49 .

FASE	TEMPERATURA °C	DURACION (h)	VACIO
CONGELACION	- 25°	8	-
DESECACION PRIMARIA	regulado - 5°	48	10 <sup>-2</sup> mm Hg
DESECACION SECUNDARIA	regulado + 10°	24	10 <sup>-2</sup> mm Hg

Cuadro nº 49 .



19.3.2.2 Fórmula general lote ACE:

Parámetros a controlar :	<u>1 vial</u>	<u>10 viales</u>
Amoxicilina trihidrato .....	0,805 g	8,05 g
Acetato de etilo .....	% ml	% ml
Na OH 2N .....	1,2 ml	12,0 ml
H <sub>2</sub> O para inyección csp .....	3,5 ml	35,0 ml

La técnica preparativa es la misma que la del lote AC. El proceso de liofilización está resumido en el cuadro nº 50 .

FASE	TEMPERATURA °C	DURACION (h)	VACIO mm Hg
CONGELACION	- 25°	8	-
DESECACION PRIMARIA	regulado a - 10°	48	10 <sup>-2</sup>
DESECACION SECUNDARIA	regulado a + 10°	36	10 <sup>-2</sup>

Cuadro nº 50 .

19.3.2.3 Resultados:

FORMULA	AC <sub>1</sub>	AC <sub>2</sub>	AC <sub>3</sub>	ACE <sub>1</sub>	ACE <sub>2</sub>	ACE <sub>3</sub>
Temperatura disolución °C	6	5	6	7	7	6
pH disolución antes liofili- zar	9,60	9,62	9,60	9,59	9,61	9,63
Tiempo de disolu- ción (min).	16	16	18	18	17	20

Cuadro nº 51 .

Formula	pH después liofilizar	Humedad	S.A.I.	% disolven- te residual	Espectrofoto- metría % Amoxi. Ma p.s.	CLAR % Amoxi. Na p.s.
AC <sub>1</sub>	9,53	0,95	5,12	1,8	85,08	84,78
AC <sub>2</sub>	9,54	1,02	4,98	1,85	85,62	84,94
AC <sub>3</sub>	9,57	1,11	5,14	1,72	85,26	84,46
ACE <sub>1</sub>	9,55	1,33	7,02	2,8	83,24	82,32
ACE <sub>2</sub>	9,51	1,26	6,93	4,4	82,22	82,69
ACE <sub>3</sub>	9,52	1,34	7,06	4,17	83,08	82,21

Cuadro n° 52 .

#### 19.3.2.4 Conclusiones:

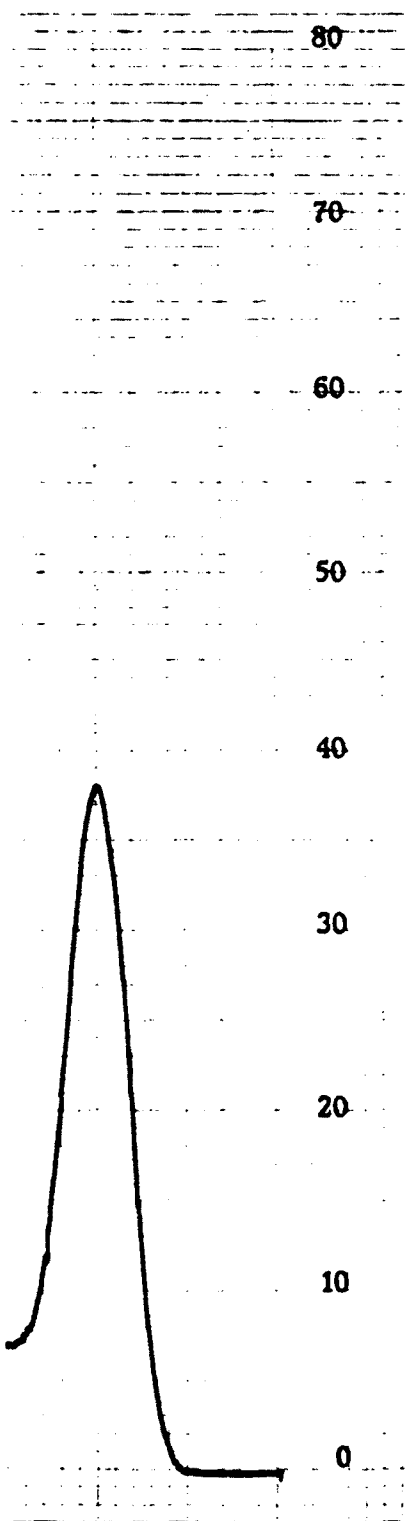
Observando estos resultados, podemos determinar que al igual que en los procesos estudiados anteriormente, las fórmulas con las que se obtienen mejores títulos son las que contienen un 10% p/v de amoxicilina. (cuadros n 51 y 52 )

En relación a los resultados obtenidos con tert-butanol se observa que:

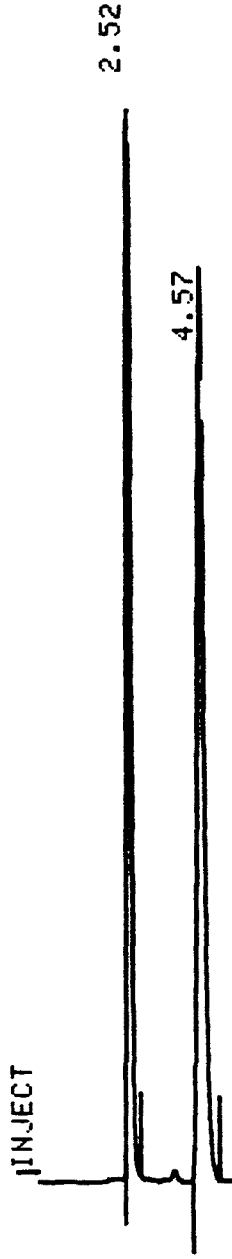
Comparando los resultados del lote AC con los del lote T, se observa que los obtenidos con acetato de etilo tienen menor riqueza, S.A.I. ligeramente más altas, un porcentaje de disolvente residual bastante más alto y una humedad mayor. Estos dos últimos parámetros no disminuyen aumentando el tiempo de secado secundario, quizás por formación de un solvato.

Las gráficas nº 49 y 50 , muestran el espectro U.V. y cromatograma del lote AC<sub>1</sub>.

Todas las amoxicilinas sódicas liofilizadas obtenidas, ya sea en medio acuoso u acuoso-orgánico, una vez reconstituida la disolución ésta pierde color al cabo de un minuto.



Gráfica nº49: Espectro U.V. del lote AC<sub>1</sub>.



NOV. 26, 1984 14:06:59 CHART 0.50 CM/MIN FLOW 1.20 ML/MIN  
 PRESSURE 2600.0 RUN #4 CALC #0  
 COLUMN SOLVENT OPR ID: 6

EXTERNAL STANDARD QUANTITATION

PEAK#	AMOUNT	RT	EXP RT	AREA	RF
1	5176.83000	2.52		5176854 L	0.000000E0
2	5113.26000	4.57		5113280 L	0.000000E0
TOTAL	10290.00000				

s Associates

Gráfica nº 50 : Cromatograma del lote AC<sub>1</sub>.

#### 19.4 Obtención de amoxicilina sódica por precipitación:

La amoxicilina sódica precipitada la hemos obtenido según el método de Kirby y Walder (52), mediante la siguiente técnica preparativa:

Se suspenden 50,0 g (0,12 moles ) de amoxicilina trihidrato en 250 ml de metanol absoluto, durante treinta minutos a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo, se filtra la suspensión por un filtro Millipore de 47 mm de  $\emptyset$  y 0,45  $\mu$ m, mediante vacío.

Se recoge el precipitado y se repite la operación. El precipitado obtenido se suspende inmediatamente, bajo agitación, en 250 ml de cloruro de metileno, durante cinco minutos. Al cabo de los cuales, se filtra, se recoge el precipitado y se repite la operación.

El precipitado obtenido, se suspende bajo agitación, en 150 ml de cloruro de metileno, enfriándose la suspensión a  $-20^{\circ}\text{C}$ , en un baño de acetona con nieve carbónica. A continuación, se añaden 15 ml (0,15 moles) de dietilamina, manteniendo la agitación durante diez minutos, transcurridos los mismos, se añaden 300 ml de cloroformo anhidro, enfriado previamente a  $-20^{\circ}\text{C}$ .

La solución se agita durante cinco minutos, se filtra, para eliminar partículas no disueltas, al vacío sobre un matraz seco y frío, añadiendo inmediatamente 250 ml de una solución 0,5 M (0,38 moles) de 2-etilhexanoato sódico, obtenido a partir de 2 - etilhexanoico y metóxido sódico.

La suspensión resultante, se agita treinta minutos, dejándola calentar lentamente hasta alcanzar una temperatura de  $-6^{\circ}\text{C}$ ,

momento en que se filtra. La amoxicilina sódica obtenida se lava con tres porciones de 250 ml de cloruro de metileno, y se seca al vacío a 20°C.

#### 19.4.1 Resultados:

La amoxicilina sódica así obtenida tiene las siguientes características (Cuadro nº 53).

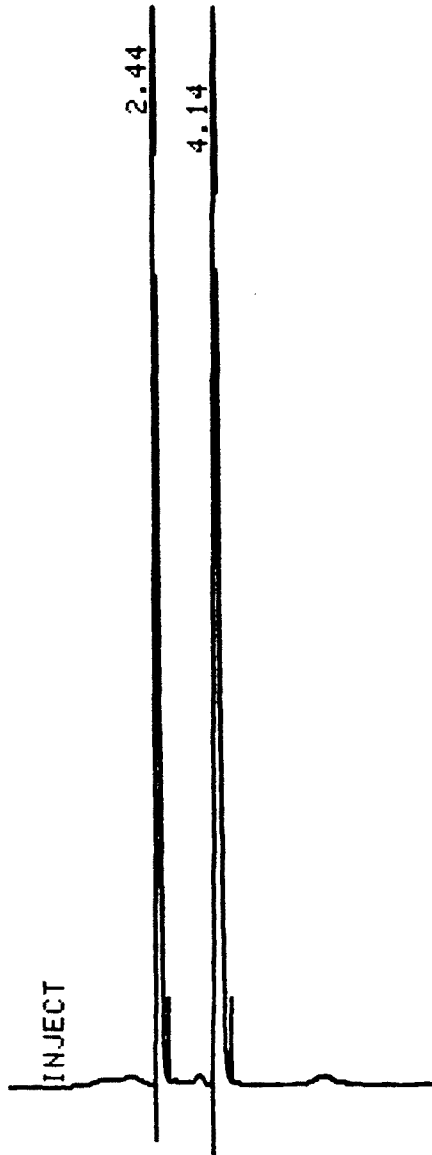
Posteriormente se envasa en el mismo tipo de vial que los utilizados para los procesos de liofilización comentados anteriormente.

En la página nº 237, se observa el cromatograma correspondiente ( gráfica nº 51 ).



Color polvo	blanco - ligeramente amarillento
Color disolución	incolora - ligeramente amarillenta
Velocidad de reconstitución	inferior a 30 seg
pH	8,62
Título CLAR Amoxi. Na % p.s.	86,21
S.A.I.	5,46
Humedad	2,14

Cuadro n° 53 .



Waters Associates

MAR. 9, 1986 02:26:05 CHART 0.50 CM/MIN FLOW 1.20 ML/MIN  
 PRESSURE 1600.0 RUN #6 CALC #0  
 COLUMN SOLVENT OPR ID: 6

EXTERNAL STANDARD QUANTITATION

PEAK#	AMOUNT	RT	EXP RT	AREA	RF
1	3761.20000	2.44		3761217 L	0.0000000E0
2	4789.62000	4.14		4789639 L	0.0000000E0
TOTAL	8550.82000				

Gráfica nº 51: Amoxicilina precipitada.

## 20. Estudios de estabilidad de amoxicilina sódica:

El planteamiento de nuestro estudio de estabilidad tiene dos vertientes, una, el cálculo del  $t_{90}$  mediante la ecuación de Arrhenius, aplicando una regresión lineal ponderada de seis lotes que en función de los resultados hallados anteriormente son, tres de la fórmula  $A_1$  (en disolución acuosa) y tres de la fórmula  $T_3$  (en disolución acuoso-orgánica). Y por otro, al cálculo de  $t_{90}$  de estos mismos seis lotes, de un lote de amoxicilina sódica precipitada obtenida por nosotros y de un lote de amoxicilina sódica precipitada comercial, aplicando el método de corto almacenamiento a temperatura ambiente.

### 20.1 Obtención de los lotes:

Se preparan tres lotes ( $L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_3$ ) según la fórmula y técnica preparativa de  $A_1$ , y tres lotes ( $TE_1$ ,  $TE_2$ ,  $TE_3$ ) según la fórmula y técnica preparativa de  $T_3$ .

Cada lote consta de 275 viales. Ambas técnicas preparativas sufren una modificación en el punto 4, ya que la filtración de estos lotes se ha realizado mediante papel Whatmann nº 3 y una bomba de vacío Brizio Bas tipo HB18. Cada grupo de lotes se ha liofilizado conjuntamente en una misma operación. El lote de amoxicilina sódica precipitada se obtiene como se ha explicado en el apartado anterior.

Los resultados analíticos de cada punto de temperatura son media de dos viales, excepto los de CLAR que los valores se toman individualmente. Cada lote se ha analizado en el  $t_0$  por RMN y IR, como veremos más adelante, para determinar la posible destrucción del anillo betalactama durante el proceso de obtención.

20.1.1. Resultados:

En el cuadro n° 54 , se hallan reflejados los valores de la temperatura de disolución y pH de cada lote, obtenido por liofilización, empleado en el estudio de estabilidad.

LOTE	pH después de liofilizar	Temperaturas disolución °C	Disolvente residual %
L <sub>1</sub>	9,45	7	-
L <sub>2</sub>	9,48	8	-
L <sub>3</sub>	9,42	8	-
TE <sub>1</sub>	9,51	9	0,89
TE <sub>2</sub>	9,55	6	0,92
TE <sub>3</sub>	9,53	7	0,91

Cuadro n° 54 .

## 20.2 Predicción de la estabilidad ( $t_{90}$ ) según la ecuación de Arrhenius:

La predicción del tiempo de vida noventa por cien de formas sólidas no se ha conseguido efectuar, hasta la fecha, en una base cuantitativa que ofrezca suficientes garantías de seguridad.

Los diferentes modelos matemáticos propuestos son válidos para determinadas formulaciones pero fallan en otras.

Para efectuar nuestro estudio de predicción de estabilidad, las temperaturas de trabajo elegidas son: 32°, 37° y 42° C. Las muestras de los lotes se reparten e introducen en bolsas de plástico, sumergiéndose en tres baños de acero inoxidable termostados a las temperaturas antes mencionadas. Para mantener las muestras en estudio a estas temperaturas, se utilizan termostatos de circulación forzada comerciales "HETO", provistos de termómetro de contacto ( $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ ) e interruptor a triac. Como líquido transmisor de calor se emplea agua destilada.

### 20.2.1 Resultados:

Los resultados analíticos del estudio de estabilidad se hallan recopilados en los cuadros nº 55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66, 67,68,69,70,71 y 72 .

Lote: L<sub>1</sub>  
 Temperatura: 32°C

Tiempo (días)	pH	color polvo	color disolución	velocidad redisolución	S.A.I.	Humedad %	Riqueza vial nº1 %	Riqueza vial nº2 %
0	9,45	ligera- mente rosa	ligera- mente rosa	<30 seg	5,56	0,94	90,57	90,82
15	9,42	"	"	"	5,73	"	89,81	90,0
30	9,37	"	"	"	5,95	"	88,95	89,21
47	9,37	"	rosa	"	6,08	"	88,16	88,35
62	9,35	"	"	"	6,44	"	87,40	87,55
77	9,30	rosa pálido	"	"	6,75	"	86,59	86,77
92	9,30	"	"	"	7,39	0,93	85,72	85,91
107	9,30	"	"	"	7,86	"	84,93	85,10
122	9,28	"	"	"	8,04	"	84,17	84,26

Lote: L<sub>1</sub>  
 Temperatura: 37°C

Tiempo (días)	pH	color polvo	color disolución	velocidad redisolución	S.A.I.	Humedad %	Riqueza vial n°1 %	Riqueza vial n°2 %
0	9,45	ligeramente rosa	ligeramente rosa	<30 seg	5,56	0,94	90,57	90,82
15	9,33	rosa violeta	rosa	"	5,84	"	89,11	89,26
30	9,30	"	"	"	6,57	"	87,59	87,61
47	9,29	"	"	"	7,17	"	85,92	86,05
62	"	"	"	"	8,02	"	84,38	84,46
77	9,28	rosa pálido	"	"	8,63	0,93	82,90	82,76
92	9,25	"	"	"	8,95	"	81,33	81,18
107	9,16	"	"	"	9,33	"	79,81	79,70
122	9,05	"	"	"	10,04	0,92	78,23	78,05

Cuadro n° 56 .

Lote: L<sub>1</sub>  
 Temperatura: 42°C

Tiempo (días)	pH	color polvo	color disolución	velocidad redisolución	S.A.I.	Humedad %	Riqueza vial n°1 %	Riqueza vial n°2 %
0	9,45	ligera-mente rosa	ligera-mente rosa	< 30 seg	5,56	0,94	90,57	90,82
15	9,27	rosa violeta	rosa	"	6,34	"	87,45	87,67
30	"	"	"	"	7,86	"	84,31	84,59
47	9,23	"	"	"	8,71	"	81,34	81,47
62	9,15	"	"	"	9,46	"	78,19	78,33
77	9,11	rosa palido	"	"	10,30	"	75,14	75,26
92	9,0	"	"	"	10,51	0,93	72,00	72,11
107	8,91	"	"	"	10,89	"	68,89	68,96
122	8,87	"	"	"	11,15	"	65,79	65,85

Cuadro n° 57.



Lote: L<sub>2</sub>

Temperatura: 32°C

Tiempo (días)	pH	color polvo	color disolución	velocidad redisolución	S.A.I.	Humedad %	Riqueza vial nº1 %	Riqueza vial nº2 %
0	9,48	ligera-mente rosa	ligera-mente rosa	<30 seg	5,65	1,02	88,95	88,68
15	9,41	"	"	"	5,97	"	88,23	87,91
30	9,40	rosa	rosa	"	6,22	1,01	87,20	86,84
47	"	"	"	"	6,60	"	86,56	86,03
62	9,35	rosa pálido	"	"	6,93	"	85,61	85,32
77	"	"	"	"	7,41	"	84,83	84,27
92	9,29	"	"	"	7,75	"	84,03	83,11
107	9,27	"	"	"	8,12	1,0	83,19	82,65
122	9,24	"	"	"	8,47	"	82,34	81,59

Cuadro nº 58.

Lote: L<sub>2</sub>  
 Temperatura: 37°C

Tiempo (días)	pH	color polvo	color disolución	velocidad redisolución	S.A.I.	Humedad %	Riqueza vial n°1 %	Riqueza vial n°2 %
0	9,48	ligera- mente rosa	ligera- mente rosa	<30 seg	5,65	1,02	88,95	88,68
15	9,42	"	"	"	6,36	"	87,34	86,86
30	9,33	rosa	"	"	7,14	"	85,44	85,21
47	"	"	"	"	7,89	"	83,95	83,11
62	9,27	rosa pálido	"	"	8,23	1,0	82,26	81,47
77	9,25	"	"	"	8,95	"	80,71	79,54
92	9,21	"	"	"	9,47	"	78,90	77,79
107	9,09	"	"	"	9,94	"	77,17	75,86
122	"	"	"	"	10,23	"	75,45	74,18

Cuadro n° 59.

Lote: L<sub>2</sub>  
 Temperatura: 42°C

Tiempo (días)	pH	color polvo	color disolución	velocidad redisolución	S.A.I.	Humedad %	Riqueza vial n°1 %	Riqueza vial n°2 %
0	9,48	ligera-mente rosa	ligera-mente rosa	<30 seg	5,65	1,02	88,95	88,68
15	9,39	rosa pálido	"	"	6,97	"	85,81	85,54
30	9,34	"	"	"	7,25	"	83,13	82,19
47	9,25	"	"	"	8,03	1,0	79,84	79,33
62	9,01	"	"	"	8,83	"	76,79	75,81
77	"	"	"	"	9,46	"	73,57	72,65
92	8,99	"	"	"	10,20	"	71,14	69,48
107	"	"	"	"	10,74	0,99	67,65	66,29
122	8,94	"	"	"	11,22	"	65,23	63,09

Lote: L3  
 Temperatura: 32°C

Tiempo (días)	pH	color polvo	color disolución	velocidad redisolución	S.A.I.	Humedad %	Riqueza vial nº1 %	Riqueza vial nº2 %
0	9,42	ligera-mente rosa	ligera-mente rosa	<30 seg	5,50	0,97	90,59	90,36
15	"	"	"	"	5,77	"	89,65	89,49
30	9,38	"	"	"	6,02	"	88,85	88,57
47	"	"	rosa	"	6,32	"	87,91	87,60
62	"	rosa pálido	"	"	6,61	"	87,17	86,83
77	9,31	"	"	"	6,94	"	86,36	85,97
92	9,29	"	"	"	7,46	"	85,39	85,04
107	"	"	2	"	7,89	"	84,63	84,20
122	"	"	"	"	8,25	0,96	83,55	83,19

Cuadro nº 61 .

Lote: L<sub>3</sub>  
 Temperatura: 37°C

Tiempo (días)	pH	color polvo	color disolución	velocidad redisolución	S.A.I.	Humedad %	Riqueza vial nº1 %	Riqueza vial nº2 %
0	9,42	ligera- mente rosa	ligera- mente rosa	< 30 seg	5,50	0,97	90,59	90,36
15	9,36	"	"	"	5,78	"	88,92	88,69
30	9,34	"	"	"	6,57	"	87,22	87,10
47	9,30	rosa pálido	"	"	7,02	"	85,28	85,52
62	"	"	"	"	8,16	"	83,88	83,74
77	"	"	"	"	8,81	0,95	82,12	82,10
92	9,16	"	"	"	9,07	"	80,67	80,26
107	"	"	"	"	9,45	"	78,57	78,84
122	"	"	"	"	10,11	"	77,01	77,62

Cuadro nº 62 .

Lote: L3

Temperatura: 42°C

Tiempo (días)	pH	color polvo	color disolución	velocidad redisolución	S.A.I.	Humedad %	Riqueza vial n°1 %	Riqueza vial n°2 %
0	9,42	ligera-mente rosa	ligera-mente rosa	< 30 seg	5,50	0,97	90,59	90,36
15	9,30	rosa pálido	rosa	"	6,51	"	87,54	87,07
30	"	"	"	"	7,98	"	84,22	83,71
47	"	"	"	"	8,55	"	81,75	80,56
62	9,21	"	"	"	9,05	0,96	78,08	77,26
77	9,16	"	"	"	9,87	"	74,98	74,02
92	8,95	"	"	"	10,29	0,95	71,79	70,58
107	8,91	"	"	"	11,00	"	68,68	67,73
122	8,81	"	"	"	11,46	0,94	64,97	64,22

Cuadro n° 63 .

Lote: TE<sub>1</sub>  
 Temperatura: 32°C

Tiempo (días)	pH	color polvo	color disolución	velocidad redisolución	S.A.I.	Humedad %	Riqueza vial nº1 %	Riqueza vial nº2 %
0	9,51	blanco	incolora	<30 seg	4,37	0,58	87,77	88,12
15	9,47	"	"	"	6,46	"	86,93	87,24
30	"	"	"	"	6,91	"	86,05	86,39
47	9,42	"	"	"	7,27	"	85,16	85,52
62	"	"	"	"	7,66	"	84,25	84,61
77	"	"	ligera-mente rosada	"	8,12	"	83,43	83,70
92	9,40	"	"	"	8,59	0,56	82,31	82,52
107	"	ligera-mente rosa	"	"	9,00	"	81,46	82,01
122	9,31	"	"	"	9,23	"	80,80	81,08

Lote: TE<sub>1</sub>  
 Temperatura: 37°C

Tiempo (días)	pH	color polvo	color disolución	velocidad redisolución	S.A.I.	Humedad %	Riqueza vial nº1 %	Riqueza vial nº2 %
0	9,51	blanco	incolora	<30 seg	4,37	0,58	87,77	88,12
15	9,38	ligera-mente rosa	ligera-mente rosada	"	7,00	"	85,95	86,32
30	"	"	"	"	7,42	"	84,10	84,49
47	"	"	"	"	7,95	0,57	82,51	82,36
62	9,35	"	"	"	8,61	"	80,22	80,81
77	9,27	"	"	"	9,29	"	78,76	79,0
92	"	"	"	"	9,93	"	76,99	77,24
107	"	"	"	"	10,53	0,56	75,01	75,76
122	9,20	"	"	"	11,01	"	73,30	73,58



Lote: TE<sub>1</sub>  
 Temperatura: 42°C

Tiempo (días)	pH	color polvo	color disolución	velocidad redisolución	S.A.I.	Humedad %	Riqueza vial nº1 %	Riqueza vial nº2 %
0	9,51	blanco	incolora	<30 seg	4,37	0,58	87,77	88,12
15	9,34	ligera-mente rosa	ligera-mente rosada	"	7,56	"	84,39	84,58
30	"	"	"	"	8,77	"	80,67	81,29
47	"	"	"	"	9,91	"	77,04	78,01
62	9,22	"	"	"	10,23	0,56	74,12	73,91
77	"	rosa	"	"	10,80	"	70,85	70,66
92	9,08	"	"	"	11,29	"	67,06	66,94
107	8,93	"	"	"	12,16	0,55	63,48	63,87
122	8,81	"	"	"	13,05	0,54	60,21	60,35

Lote: TE<sub>2</sub>  
 Temperatura: 32°C

Tiempo (días)	pH	color polvo	color disolución	velocidad redisolución	S.A.I.	Humedad %	Riqueza vial nº1 %	Riqueza vial nº2 %
0	9,55	blanco	incolora	<30 seg	4,85	0,79	86,59	87,44
15	9,51	"	ligera-mente rosada	"	7,11	0,77	85,80	86,75
30	"	ligera-mente rosa	"	"	7,79	"	84,53	85,70
47	9,43	"	"	"	8,04	"	84,07	84,86
62	"	"	"	"	8,81	0,74	82,96	83,61
77	9,34	"	"	"	8,90	"	82,25	83,12
92	9,27	"	"	"	9,30	"	80,94	82,22
107	"	"	"	"	9,46	"	80,13	81,38
122	"	"	"	"	9,82	"	79,47	80,76

Lote: TE<sub>2</sub>  
 Temperatura: 37°C

Tiempo (días)	pH	color polvo	color disolución	velocidad redisolución	S.A.I.	Humedad %	Riqueza vial n°1 %	Riqueza vial n°2 %
0	9,55	blanco	incolora	< 30 seg	4,85	0,79	86,59	87,44
15	9,45	ligera-mente rosa	ligera-mente rosada	"	7,89	"	84,37	85,92
30	9,36	"	"	"	8,57	"	82,61	84,15
47	9,21	"	"	"	8,99	0,77	80,93	82,48
62	"	"	"	"	9,63	"	79,01	81,17
77	"	"	"	"	10,14	"	77,14	79,23
92	9,09	"	"	"	10,77	0,74	75,54	77,46
107	"	"	"	"	11,05	"	74,33	75,87
122	8,97	"	"	"	11,33	0,73	71,43	73,21

Cuadro n° 68.

Lote: TE2

Temperatura: 42°C

Tiempo (días)	pH	color polvo	color disolución	velocidad redisolución	S.A.I.	Humedad %	Riqueza vial nº1 %	Riqueza vial nº2 %
0	9,55	blanco	incolora	<30 seg	4,85	0,79	86,59	87,44
15	9,29	ligera-mente rosa	ligera-mente rosada	"	7,77	"	83,18	83,79
30	"	"	"	"	8,50	0,76	79,75	80,22
47	"	"	"	"	9,63	"	77,0	76,51
62	9,15	"	"	"	10,24	0,74	73,08	73,97
77	9,01	rosa	"	"	10,71	"	69,51	69,16
92	8,96	"	"	"	11,39	0,71	66,06	65,62
107	8,90	"	"	"	12,18	"	63,14	61,98
122	8,80	"	"	"	12,95	"	59,23	58,45

Lote: TE<sub>3</sub>  
 Temperatura: 32°C

Tiempo (días)	pH	color polvo	color disolución	velocidad redisolución	S.A.I.	Humedad %	Riqueza vial nº1 %	Riqueza vial nº2 %
0	9,53	blanco	incolora	<30 seg	4,59	0,66	87,59	87,21
15	"	"	"	"	6,71	"	86,65	86,33
30	"	"	ligera-mente rosada	"	7,32	"	85,82	85,45
47	9,44	"	"	"	7,85	0,65	84,90	84,61
62	"	ligera-mente rosa	"	"	8,08	"	84,13	83,72
77	9,36	"	"	"	8,35	"	83,26	82,94
92	"	"	"	"	8,87	"	82,33	82,02
107	"	"	"	"	9,01	"	81,37	81,66
122	9,25	"	"	"	9,40	0,63	80,46	80,30

Lote: TE3  
 Temperatura: 37°C

Tiempo (días)	pH	color polvo	color disolución	velocidad redisolución	S.A.I.	Humedad %	Riqueza vial nº1 %	Riqueza vial nº2 %
0	9,53	blanco	incolora	<30 seg	4,59	0,66	87,59	87,21
15	9,41	ligera-mente rosa	ligera-mente rosada	"	6,88	"	85,98	85,43
30	9,37	"	"	"	7,16	0,64	84,27	83,85
47	9,31	"	"	"	7,77	"	82,46	82,07
62	9,23	"	"	"	8,53	"	80,75	81,12
77	9,19	"	"	"	9,13	0,63	79,11	78,83
92	9,07	"	"	"	9,82	"	77,29	77,13
107	"	"	"	"	10,47	0,62	75,78	75,45
122	9,00	"	"	"	11,06	0,61	73,92	73,67

Lote: TE<sub>3</sub>  
 Temperatura: 42°C

Tiempo (días)	pH	color polvo	color disolución	velocidad redisolución	S.A.I.	Humedad %	Riqueza vial nº1 %	Riqueza vial nº2 %
0	9,53	blanco	incolora	<30 seg	4,59	0,66	87,59	87,21
15	9,33	ligera-mente rosa	ligera-mente rosada	"	7,60	0,65	84,31	83,65
30	9,21	"	"	"	9,26	"	81,00	80,23
47	9,18	"	"	"	8,81	0,63	77,93	76,59
62	"	rosa	"	"	9,57	"	74,25	73,47
77	9,07	"	"	"	10,33	0,62	71,01	69,78
92	8,92	"	"	"	11,17	"	67,27	66,42
107	8,85	"	"	"	11,96	0,60	64,10	62,59
122	8,83	"	"	"	12,81	"	60,54	58,86

### 20.2.2 Cálculos estadísticos:

Con estos resultados y los tiempos de muestra respectivos, calculamos la velocidad específica,  $K$ , para cada temperatura de en sayo mediante el método de regresión rectilínea simple. Luego partiendo de las velocidades específicas así halladas y mediante una regresión rectilínea ponderada basada en la ecuación de Arrhenius, calculamos la velocidad específica correspondiente a la temperatura ambiente ( $25^{\circ}\text{C}$ ) y con ella el tiempo de vida noventa por cien, así como la desviación tipo de este tiempo de vida.

Para realizar estos dos cálculos, hemos confeccionado un programa informático en un ordenador personal "GETRONICS", cuya reproducción se halla en las páginas 349 - 355 .

Las fórmulas para el cálculo de los coeficientes y de las variancias de una regresión lineal rectilínea simple o ponderada las hemos utilizado en este laboratorio con anterioridad ( 53 ). Los resultados se hallan reflejados en los cuadros n<sup>o</sup> 73,74 y 75 .



Temperatura: 32°C

	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	TE <sub>1</sub>	TE <sub>2</sub>	TE <sub>3</sub>
coeficiente de correlación	r	-0,9917903	-0,9969588	-0,9764736	-0,9736902	-0,9807533
Término independiente	a	88,84725	90,46858	87,97186	87,01791	87,37604
Pendiente	b	-5,303447. 10 <sup>-2</sup>	-5,715083. 10 <sup>-2</sup>	-5,791073. 10 <sup>-2</sup>	-5,773775. 10 <sup>-2</sup>	-5,617642. 10 <sup>-2</sup>
Desviación tipo de- bida al error expe- rimental	S	0,106847	0,1876885	0,1969216	0,5663681	0,189624
Desviación tipo del término independiente	S <sub>a</sub>	4,650557 . 10 <sup>-2</sup>	0,1316255	8,571083. 10 <sup>-2</sup>	0,2465138.	8,253453. 10 <sup>-2</sup>
Desviación tipo de la pendiente	S <sub>b</sub>	6,374414. 10 <sup>-4</sup>	1,804161. 10 <sup>-3</sup>	1,174819. 10 <sup>-3</sup>	3,378909. 10 <sup>-3</sup>	1,131282. 10 <sup>-3</sup>
Concentración inicial	C <sub>0</sub>	90,71222	90,46858	87,97186	87,01791	87,37604
Desviación tipo de la concentración inicial	S <sub>(C<sub>0</sub>)</sub>	4,650557. 10 <sup>-2</sup>	0,1316255	8,571083. 10 <sup>-2</sup>	0,2465138	8,253453. 10 <sup>-2</sup>

Temperatura: 37° C

	$L_1$	$L_2$	$L_3$	$TE_1$	$TE_2$	$TE_3$
Coefficiente de correlación	-0,9907742	-0,9847422	-0,9892513	-,9929139	-0,9787788	-0,9886661
Término independiente	90,73265	88,84802	90,45815	87,91022	86,95291	87,45354
Pendiente	-0,1027697	-0,1144877	-0,1085659	-0,1178478	-0,1134713	-0,1107371
Desviación tipo de- bida al error expe- rimental	9,153382. $10^{-2}$	0,4939816	0,1752914	0,2300272	0,9956868	0,2395903
Desviación tipo del término indepen- diente	3,984043. $10^{-2}$	0,2150073	0,0762962	0,1001202	0,4333763	0,1042825
Desviación tipo de la pendiente	5,460839. $10^{-4}$	2,947057. $10^{-3}$	1,045775. $10^{-3}$	1,372325. $10^{-3}$	5,940192. $10^{-3}$	1 429377. $10^{-3}$
Concentración inicial	90,73265	88,84802	90,45815	87,91022	86,95291	87,45354
Desviación tipo de la concentración inicial	3,984043. $10^{-2}$	0,2150073	0,0762962	0,1001202	0,4333763	0,1042825

---

---

## Nota especial

Cualquier cambio no incorporado en este manual se encuentra documentado en el archivo LEEME.DOC. Si el disco del programa no contiene este archivo, su manual está completo.

Para leer el archivo LEEME.DOC:

1. Ponga el disco del programa en la unidad de disco A.
2. En el sistema operativo MS-DOS escriba:

*TYPE A:LEEME.DOC*

3. Presione la tecla ENTRAR.

---

---

## Antes de comenzar

### Lea "Cómo empezar"

Esta sección le indica todo lo que usted necesita saber para empezar a utilizar Microsoft Chart, incluyendo:

- Qué necesita para comenzar
- Cómo modificar el disco del programa Chart para poder arrancar el sistema operativo de la computadora desde este disco

### Lea "El teclado" y localice las siguientes teclas

**ANULAR** La tecla ANULAR (Esc) le permite suspender en cualquier momento la operación o la acción que la computadora está realizando.

**AYUDA** La tecla AYUDA (Alt-a) le proporciona información específica para ayudarle con el comando que utiliza. Usted puede utilizar la tecla AYUDA en cualquier momento.

### Una vez que arranque Microsoft Chart, mire frecuentemente la línea de mensajes en la parte inferior de la pantalla

Los mensajes le explican la próxima acción que debe realizar o le advierten si hay un error. Si usted no entiende el mensaje, consulte el capítulo 10, "Directorio de mensajes", donde se explica cada mensaje, la razón por la cual aparece y las posibles respuestas o soluciones.

---

---

# **Microsoft® Chart**

**Programa de gráficos  
para análisis financiero**

**para computadoras personales  
IBM® y compatibles**

**Microsoft Corporation**

La información contenida en este documento está sujeta a cambios sin previo aviso y no representa compromiso alguno por parte de Microsoft Corporation. El software aquí descrito se proporciona bajo un convenio de licencia o un convenio de no divulgación. El software debe utilizarse y copiarse únicamente en conformidad con los términos del mencionado convenio.

© Copyright Microsoft Corporation, 1986

dBASE y dBASE II son marcas registradas y dBASE III es una marca de Ashton-Tate.

Hercules es una marca de Hercules Computer Technology, Inc.

IBM es una marca registrada y Topview es una marca de International Business Machines Corporation.

Lotus y 1-2-3 son marcas registradas y Symphony es una marca de Lotus Development Corp.

Microsoft, el logotipo de Microsoft y Multiplan son marcas registradas, y MS y RAMDrive son marcas de Microsoft Corporation.

VisiCalc es una marca registrada de VisiCorp, Inc.

Documento no. 8963-200-00

Pieza no. 035-099-141

---

---

# Contenido

Introducción	xi
Cómo empezar	xxi
El teclado	xxv
Información avanzada	xxxi

---

## Sección 1 Aprendiendo Chart

<b>1 Aprendiendo Chart</b>	
La pantalla Gráfico	1.2
Cómo seleccionar elementos en el gráfico	1.4
La pantalla Editar	1.7
Cómo pedir Ayuda	1.9
La pantalla Listar	1.11
Cómo seleccionar información para revisarla	1.12
Cómo salir de Chart	1.13
<b>2 Creando el primer gráfico</b>	
Cómo crear una serie de datos	2.2
Cómo introducir datos	2.7
Cómo escoger el patrón del gráfico	2.11
Cómo copiar una serie para crear una nueva serie	2.14
Cómo guardar su trabajo	2.20

### **3 Revisando un gráfico**

- Cómo cambiar el título del gráfico 3.1
- Cómo ajustar el eje 3.4
- Cómo cambiar el motivo 3.6
- Cómo mover la leyenda 3.8
- Cómo controlar la actualización del gráfico 3.11
- Cómo cambiar el tamaño de la leyenda 3.11
- Cómo escoger otro diseño para el marco 3.13
- Cómo dar formato a los datos del gráfico 3.14
  - Cómo cambiar el orden de una serie de datos 3.15
  - Cómo cambiar los rótulos de las divisiones 3.17
- Ejemplos de formatos 3.20

---

## **Sección 2 Cómo utilizar Chart**

### **4 Cómo utilizar los comandos**

- Los tres menús principales 4.1
- La línea de mensajes y la línea de estado 4.2
- Cómo escoger un comando 4.5
- Cómo especificar respuestas en los campos de comando 4.6
- Respuestas que Chart propone 4.8
- Cómo revisar las respuestas en los campos de comando 4.8
  - Campos de comando que requieren una respuesta 4.8
  - Campos de comando con menú 4.9
- Cómo anular un comando 4.9
- Cómo pedir Ayuda sobre los comandos 4.10

### **5 Cómo preparar los datos para un gráfico**

- Cómo crear una nueva serie de datos 5.1
- Cómo introducir datos desde la pantalla Editar 5.5
  - Información adicional sobre los números y el texto 5.7
  - Notación científica 5.8
- Cómo cambiar una serie de datos 5.9
  - Cómo revisar las coordenadas 5.9
  - Cómo dar formato a las coordenadas 5.10
  - Cómo insertar coordenadas 5.14
  - Cómo borrar coordenadas 5.15
  - Cómo cambiar el orden de las coordenadas 5.17
- Cómo cargar y unir datos de archivos creados con Chart 5.20



- Cómo copiar datos desde otros programas 5.22
  - Cómo copiar datos de una fuente externa 5.23
  - Cómo copiar datos desde Lotus 1-2-3 y Lotus Symphony 5.26
  - Cómo guardar el nuevo archivo en Chart 5.27
  - Cómo cargar nuevamente el archivo en Chart 5.28
- Cómo crear nuevas series de datos utilizando series existentes 5.29
  - Cómo copiar una serie de datos 5.29
  - Cómo agregar una serie de datos a otra 5.30
  - Cómo calcular una nueva serie de datos 5.32
- Cómo mover las series de datos 5.33
- Cómo borrar las series de datos 5.34
- Cómo incluir y excluir series de datos en un gráfico 5.34
- 6 Cómo crear y revisar los gráficos**
  - Patrones 6.1
  - Elementos y formatos 6.3
  - Cómo seleccionar elementos 6.6
  - Elementos centrales 6.10
  - Campos de comando Auto-Manual 6.10
  - Actualización del gráfico 6.11
  - Cómo cambiar el color, el motivo y el grosor de las líneas 6.12
  - Cómo cambiar la posición y el tamaño de los elementos 6.13
  - Cómo remover elementos y reinsertarlos
  - Gráficos 6.16
    - Cómo crear gráficos compuestos sólo de textos 6.19
    - Cómo guardar y utilizar los formatos de los gráficos 6.20
  - Ejes 6.22
    - Las divisiones 6.24
    - Los rótulos de las divisiones 6.25
    - Las líneas de división 6.27
    - Cómo cambiar la intersección de los ejes 6.27
    - Cómo cambiar el intervalo entre las divisiones 6.29
    - Cómo determinar el rango de los valores mostrados 6.30
    - Cómo invertir la escala 6.32
    - Escalas logarítmicas 6.34
    - Cómo omitir la escala 6.34
  - Series de datos y coordenadas 6.34
    - Barras y columnas 6.35
    - Sectores en los gráficos de pastel 6.38
    - Líneas y marcadores 6.40
    - Gráficos totalizados o 100% 6.41
    - Líneas SupInf y líneas de unión 6.43
    - Cómo borrar, insertar y mover series de datos y coordenadas en el gráfico 6.44

- Rótulos 6.45
  - Cómo insertar y borrar rótulos 6.46
  - Cómo revisar los rótulos 6.47
  - Cómo dar formato a los rótulos 6.48
  - Rótulos de las series/coordenadas y rótulos de los valores 6.49
  - Tipos de letra 6.53
  - Flechas 6.53
- Leyendas 6.56
  - Cómo insertar y borrar las leyendas 6.56
  - Como determinar la posición y el diseño de las leyendas 6.57
- 7 Cómo trabajar con más de un gráfico**
  - Cómo insertar, ordenar y borrar los gráficos 7.2
  - Distribución de las series de datos 7.6
  - Cómo vincular los gráficos 7.8
  - Cómo sobreponer un gráfico a otro 7.11
- 8 Cómo guardar e imprimir los gráficos**
  - La pantalla en Chart 8.1
  - Diferencias en las pantallas, las impresoras y los graficadores 8.2
    - Características 8.2
    - Resolución 8.3
    - Dimensiones 8.3
    - Tamaños de los tipos de letra 8.4
  - Cuándo debe cambiar el campo "presentación"  
(del comando Opciones) 8.6
  - Cuándo debe cambiar el campo "dispositivo"  
(del comando Destino Acceso) 8.7
  - Cómo guardar los gráficos y los datos 8.7
  - Cómo cambiar la unidad de disco para datos 8.8
  - Cómo imprimir 8.9
    - Cómo imprimir los datos 8.9
    - Cómo imprimir los gráficos 8.9
  - Cómo utilizar los graficadores 8.10

---

## Sección 3 Guía de referencia a Chart

### 9 Directorio de comandos

Ayuda 9.1

Borra 9.3

Calcula 9.4

    Calcula Acumulación 9.5

    Calcula Crecimiento 9.6

    Calcula Diferencia 9.7

    Calcula Estadística 9.8

    Calcula Media 9.10

    Calcula Operación 9.11

    Calcula Porcentaje 9.13

    Calcula Tendencia 9.14

Carácter 9.16

Destino 9.18

    Destino Acceso 9.19

    Destino Archivo 9.20

    Destino Impresora 9.22

    Destino Opciones 9.22

Editar 9.28

Formato 9.29

    Formato Categoría 9.31

    Formato Color 9.35

    Formato Diseño 9.39

    Formato Flecha 9.58

    Formato Grosor 9.61

    Formato Motivo 9.63

    Formato Tamaño 9.67

    Formato Valor 9.68

    Formato Vincula 9.71

Gráfico 9.73

Incluye 9.74

    Incluye Ninguna 9.74

    Incluye Series 9.75

    Incluye Todo 9.75

viii *Microsoft Chart*

- Inserta 9.76
  - Inserta Depósito 9.76
    - Inserta Depósito Gráfico 9.77
    - Inserta Depósito Rótulos 9.77
  - Inserta Gráfico 9.78
    - Inserta Gráfico Nuevo 9.78
    - Inserta Gráfico Sobrepuesto 9.79
  - Inserta Leyenda 9.80
  - Inserta Rótulo 9.80
- Listar 9.82
- Modifica 9.85
  - Modifica Agrega 9.85
  - Modifica Borra 9.86
  - Modifica Combina 9.87
  - Modifica Copia 9.88
  - Modifica Inserta 9.89
  - Modifica Mueve 9.90
- Mueve 9.92
- Nombre 9.94
- Nueva-división 9.98
- Opciones 9.99
- Patrones 9.102
  - Patrones Areas 9.104
  - Patrones Barras 9.106
  - Patrones Columnas 9.107
  - Patrones Disperso 9.109
  - Patrones Líneas 9.110
  - Patrones Mixto 9.111
  - Patrones Pastel 9.113
  - Patrones SupInf 9.114
- Rango 9.115
- Reordena 9.120
- Salir 9.122
- Transfiere 9.123
  - Transfiere Borra 9.123
  - Transfiere Carga 9.123
  - Transfiere Guarda 9.126
  - Transfiere Limpia 9.127
  - Transfiere Opciones 9.129
  - Transfiere Une 9.130
- Valor 9.132

Xterno 9.134  
  Xterno dBASE 9.139  
  Xterno Lotus 9.142  
  Xterno Multiplan 9.145  
  Xterno SYLK/DIF 9.148  
  Xterno Texto 9.148

**10 Directorio de mensajes**

---

## Apéndices

**A. Tipos de letra**

**B. Dispositivos en Chart**

**Glosario**

**Indice**



---

---

## Introducción

Microsoft® Chart es una herramienta poderosa que le permite producir gráficos de alta calidad para análisis financiero. Con Chart, usted puede representar grandes cantidades de datos complejos en gráficos concisos con una presentación profesional.

Muchas veces es difícil presentar datos de forma que otros los puedan interpretar fácil y claramente. Pero gracias a la flexibilidad que Chart le proporciona para modificar y dar formato a los gráficos, usted puede producir gráficos personalizados que comuniquen sus ideas eficazmente a su público. Podrá captar su atención con un gráfico bien diseñado que les ayude a analizar, entender y recordar fácilmente la información más importante.

Chart es una herramienta poderosa, pero es fácil de utilizar. No es necesario usar todas las capacidades avanzadas de Chart cada vez que produce un gráfico, ya que el programa incluye 45 patrones de gráficos que usted puede aplicar instantáneamente a sus datos. De esta manera, puede dejar que Chart determine todas las características del formato.

¿Desea un formato diferente? Simplemente escoja otro patrón y Chart cambiará el formato del gráfico inmediatamente. Usted puede presentar los datos como un gráfico de pastel, un gráfico de líneas o un gráfico de columnas con sólo presionar algunas teclas. Utilice formatos diferentes para enfatizar diferentes aspectos de los datos. Con Chart, es fácil determinar la forma más eficaz de presentar la información, y lo puede hacer rápidamente.

Al igual que en Microsoft Multiplan® y Microsoft Word, los nombres completos de los comandos aparecen claramente en la parte inferior de la pantalla. Para escoger un comando, teclee su primera letra o mueva el cursor al comando deseado y después presione la tecla ENTRAR. Si en algún momento usted tiene dudas sobre cómo utilizar un comando, presione la tecla de Ayuda y aparecerá en la pantalla la información de Ayuda que le explicará el comando.

---

## Haga gráficos con diversos tipos de datos

Para crear un gráfico, usted necesita datos. Usted puede introducir los datos directamente desde el teclado, o puede cargar archivos de datos creados con otros programas de aplicación. Chart le permite cargar archivos producidos por Multiplan y por otros programas, tales como Lotus® 1-2-3, VisiCalc®, Rbase, dBASE II®, o cualquier programa que soporte archivos con el formato DIF, ASCII, dBASE II, o SYLK. Chart tomará los datos de estos programas y los convertirá en gráficos de calidad profesional.

Los tipos de datos que usted puede utilizar en Chart son prácticamente ilimitados: cifras para ventas, presupuestos, costos, tasas de interés, cotizaciones de la bolsa de valores, proyecciones vs. rendimientos actuales, aumentos o decrementos de tipos de cambio, el pasado vs. el presente, el presente vs. el futuro, producción, participación, niveles de rendimiento, etc.

¿Qué puede hacer con los datos? Usted puede utilizar gráficos para mostrar un plan general, para clarificar relaciones complejas, para presentar un serie de eventos, para revelar tendencias, para enfatizar información especial, para decidir cuándo se debe tomar una decisión específica y para ayudarle a confirmar sus decisiones. Con Chart, usted puede comunicar una gran variedad de ideas.

Chart le permite introducir tantos datos como permita la capacidad de memoria de la computadora. Cuando desea analizar los datos, Chart puede realizar ocho tipos de cálculos estadísticos, entre ellos líneas de tendencia y ajuste de curvas.

---

## Es fácil crear un gráfico

Con los patrones integrados de Chart, usted puede crear un gráfico siguiendo tres pasos básicos:

1. Asigne un nombre a una serie de datos, definiendo el título y los rótulos de los ejes. Sólo necesita proporcionar respuestas en un sencillo menú.
2. Introduzca los datos, utilizando el teclado o cargando un archivo de datos de otro programa.
3. Utilice el comando Patrones para escoger uno de los 45 patrones disponibles. Sólo presione una tecla para escoger el patrón deseado. Chart determina todas las características del formato y traza el gráfico en la pantalla.



Los 45 patrones se dividen en ocho patrones básicos. Escoja el patrón más apropiado de acuerdo al tipo de datos utilizados y los aspectos que desea enfatizar:

- Los gráficos de líneas se utilizan para mostrar la variación de los datos en relación con el tiempo, cuando hay muchos datos y desea enfatizar una tendencia.
- Los gráficos de columnas también se utilizan para mostrar la variación de los datos en relación con el tiempo, pero son mejores cuando hay pocos datos o cuando la variación es muy grande.
- Los gráficos de barras son más apropiados para hacer comparaciones cuando los datos son textos (nombres de empresas, por ejemplo).
- Los gráficos de áreas comunican eficazmente la magnitud de los valores en relación con el tiempo y también la tendencia de los datos.
- Los gráficos de pastel muestran las proporciones relativas de diferentes cosas en un momento dado.
- Los gráficos dispersos se utilizan en particular con datos estadísticos cuando se desea averiguar si hay una relación entre dos variables. También estos gráficos pueden ser utilizados con datos científicos. Los gráficos dispersos son básicamente gráficos X-Y.
- Los gráficos mixtos tienen un gráfico sobrepuesto a otro, o dos gráficos contiguos. Utilícelos para comparar diferentes tipos de datos en un sólo gráfico.
- Los gráficos SupInf muestran el valor máximo y el valor mínimo en un momento dado, o en relación con el tiempo. Las cotizaciones de la bolsa de valores por lo general son presentadas como gráficos de este tipo.

Chart también le permite crear gráficos compuestos sólo de textos. Puede utilizar una gran variedad de tipos de letra, tamaño de letras, motivos y bordes para dar un formato atractivo a los textos.

## **Obtenga el diseño exacto que necesita**

Chart le permite modificar muchos detalles de los gráficos para obtener el diseño exacto que usted necesita. Puede separar uno o más sectores de un gráfico de pastel. Puede cambiar el motivo de las líneas o de las columnas. Puede agregar bordes o marcos al gráfico completo, a los textos o a la leyenda. Puede mover cualquier parte del gráfico, o cambiar su tamaño hasta que tenga la apariencia

#### *xiv Microsoft Chart*

exacta que desea. Puede cambiar los colores, agregar líneas de división e insertar textos adicionales donde los necesite. Puede destacar una parte del gráfico, insertando una flecha, o aumentando el grosor de una línea. Puede cambiar la escala de un eje, o invertirlo.

Además, usted puede dividir la pantalla en hasta 16 cuadros e insertar un gráfico diferente en cada cuadro, o puede sobreponer un gráfico a otro para lograr el efecto deseado.

Al aprender a utilizar Chart, experimentando con todos sus aspectos, descubrirá formas interesantes y dinámicas de comunicar sus ideas.

### **Guarde los mejores diseños de gráficos y utilícelos con diferentes datos**

Cuando usted diseña un formato atractivo, puede guardarlo y utilizarlo una y otra vez con diferentes datos. Sólo necesita introducir los nuevos datos y después puede aplicarles el formato previamente guardado. De esta manera, puede utilizar sus propios diseños tan fácilmente como utiliza los patrones integrados de Chart. Obtener gráficos de calidad profesional no implica una gran inversión de tiempo o esfuerzo.

### **Produzca gráficos impresos de alta calidad**

Cuando termina de crear el gráfico que necesita, lo puede imprimir utilizando una amplia variedad de impresoras, graficadores y otros dispositivos. Puede producir gráficos impresos con varios colores u obtener diapositivas, siempre de alta calidad, para ayudarle a presentar la información clara y eficazmente.

### **Aprendiendo a utilizar Chart**

No vacile en experimentar con Chart. La mejor forma de aprender sobre el programa es seguir las instrucciones y practicar con los ejemplos proporcionados en la Sección 1 del manual, "Aprendiendo Chart". Descubrirá qué fácil es producir gráficos con una presentación profesional. Después de familiarizarse con los comandos básicos, puede referirse a otras secciones del manual para aprender los aspectos avanzados del programa y refinar sus gráficos.

---

## Acerca de este manual

Este manual le explica cómo utilizar Chart para crear gráficos rápida y eficazmente. Cuando su computadora esté instalada y lista para trabajar, lea la sección "Cómo empezar" y siga los procedimientos explicados allí. Dicha sección explica cómo preparar los discos para trabajar con Chart.

Cuando usted tiene una duda sobre las teclas, consulte la sección "El teclado".

La sección "Información avanzada" incluye detalles técnicos que le serán útiles después de que se familiarice con Chart. También explica cómo utilizar Chart con discos duros y contiene detalles sobre el uso de impresoras y graficadores.

La Sección 1, "Aprendiendo Chart", le introduce al programa Chart, y le enseña paso por paso los procedimientos básicos utilizados en Chart.

Cuando necesita información sobre cómo realizar un procedimiento en particular, consulte la Sección 2, "Cómo utilizar Chart". La Sección 2 no está diseñada para leerse capítulo por capítulo: cada sección es una explicación sobre un procedimiento específico. Familiarícese con la tabla de contenido de la Sección 2 y podrá utilizarla fácilmente para encontrar la información que necesite.

Si desea información adicional sobre un comando o un mensaje en particular, consulte la Sección 3, "Guía de referencia a Chart".

Al final del manual hay un apéndice que explica cómo utilizar diferentes tipos de letra, un apéndice con todos los dispositivos soportados por Chart, y un glosario que define los términos utilizados en el manual.

---

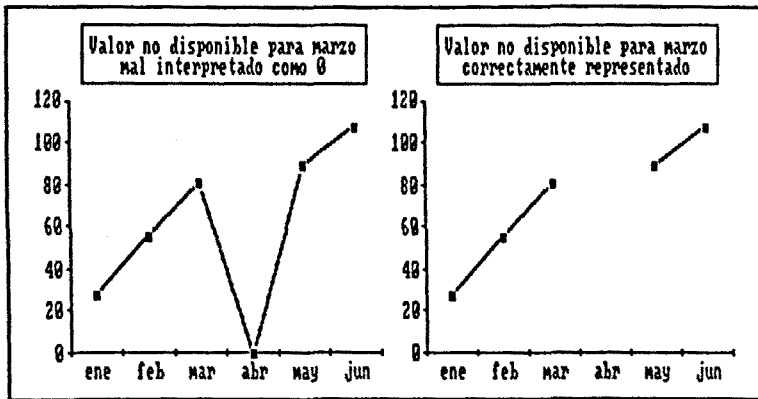
## Notas sobre la versión 2.0 de Chart

La versión 2.0 es la primera versión de Chart en español. Si usted tiene la versión 1.0 en inglés u otro idioma, observe que se han agregado varias características nuevas a la versión 2.0 que mejoran su capacidad y funcionamiento. Los cambios más importantes son:

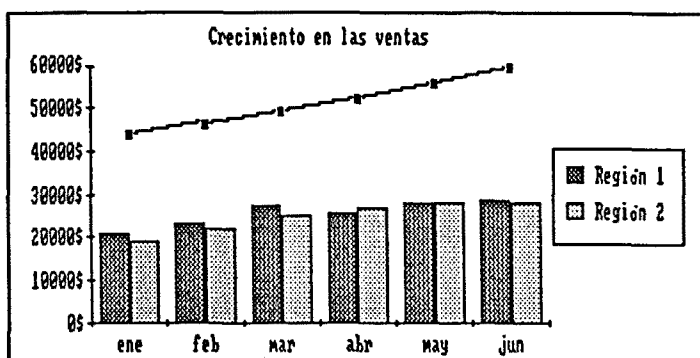
- El nuevo programa de Instalación le permite especificar más fácilmente el dispositivo que utiliza con Chart, y copiar rápidamente el sistema operativo DOS al disco del programa Chart o copiar el programa Chart y todos los tipos de letra disponibles a un disco duro. Las instrucciones sobre el programa de Instalación se encuentran en la sección "Cómo empezar" de este manual.

- La nueva versión de Chart soporta más impresoras y graficadores, y también soporta dispositivos para película fotográfica, tales como el Polaroid Palette, con los cuales usted puede producir diapositivas a color de los gráficos que crea con Chart. De acuerdo a la tarjeta de gráficos y al dispositivo que utiliza, podrá disponer de hasta 177 colores y producir gráficos muy atractivos. Con esta versión de Chart, usted puede disponer de más colores si utiliza un Polaroid Palette o un VideoShow 150. Encontrará más información al respecto bajo el comando Formato Color, en el capítulo 9, "Directorio de comandos".
- Chart ahora soporta la tarjeta IBM® EGA, que mejora sustancialmente las capacidades gráficas.
- Chart ahora soporta impresión de alta densidad con ciertas impresoras. Encontrará una lista completa de estas impresoras en el apéndice "Dispositivos en Chart" de este manual, o puede visualizar esta lista en la pantalla, escogiendo Dispositivos en el menú del comando Ayuda. Los nombres de las impresoras de alta densidad comienzan con HI. Por ejemplo, la lista identifica el controlador para la impresora de alta densidad Epson FX-80 como HIEPSON.GPD.
- Los nuevos subcomandos de Xterno reemplazan el programa CONVERTD, simplificando el procedimiento requerido para copiar datos desde los programas Multiplan, Lotus 1-2-3, Lotus Symphony®, dBASE II y dBASE III al programa Chart. También puede copiar cualquier archivo guardado con el formato SYLK o DIF, archivos de texto en columnas y archivos de texto delimitado, por ejemplo, archivos de texto transferidos desde una macro-computadora (mainframe), u hojas de cálculo que han sido escritas en un archivo para imprimirse posteriormente. También puede vincular los archivos en Chart a archivos externos. Encontrará detalles al respecto en la sección "Cómo copiar datos desde otros programas" en el capítulo 5, y bajo el comando Xterno en el Capítulo 9, "Directorio de comandos".
- Se ha agregado un nuevo subcomando al comando Calcula, el subcomando Calcula Operación, que le permite crear nuevas series de datos, realizando varias operaciones aritméticas con las series existentes. Encontrará mayor información bajo el comando Calcula Operación en el capítulo 9, "Directorio de comandos".
- Se han agregado tres nuevos campos de comando al comando Opciones, los cuales permiten seleccionar el separador decimal y el formato de la fecha. Encontrará mayor información bajo el comando Opciones en el capítulo 9, "Directorio de comandos".

- Con la nueva versión de Chart, usted puede indicar valores no disponibles dentro de una serie de datos. Para ello, escriba un asterisco (\*) en la columna de Valores de la pantalla Editar. El motivo de los valores no disponibles en la pantalla Gráfico se determina automáticamente como Transparente, lo cual hace invisible estos valores. De esta manera usted puede representar correctamente un valor no disponible en lugar de representarlo incorrectamente como cero.



- Observe que la presencia de un valor no disponible afecta cualquier nueva serie que crea con los subcomandos de Calcula. Con algunos de los subcomandos, Chart calculará un nuevo valor basándose en el valor no disponible y con otros no calculará un nuevo valor. Chart considera cualquier nuevo valor que no calcula como un valor no disponible. Cuando traza un gráfico que incluye un valor no disponible, Chart indica la categoría de todas las coordenadas, aún si sus valores no son disponibles.
- Chart 2.0 le permite determinar qué series aparecen en la leyenda y en qué orden. Así, puede omitir una serie de la leyenda si su significado es evidente en el gráfico o en el título del gráfico. En el gráfico a continuación se ha omitido de la leyenda el nombre de la serie representada por la línea de crecimiento: su significado es evidente debido al título del gráfico.



Encontrará instrucciones sobre cómo determinar el contenido y el orden de las series dentro de las leyendas, bajo el campo "series" del comando Formato Diseño (leyenda seleccionada), en el capítulo 9, "Directorio de comandos".

---

## Otros cambios a Chart

Además de los cambios mayores mencionados en la sección anterior, la versión 2.0 de Chart difiere de la versión 1.0 en los siguientes aspectos:

- Ya no se puede utilizar Chart en el modo de 40 columnas, con computadoras que tienen 128K de memoria, ni con versiones del sistema operativo DOS inferiores a la versión 2.0. Para obtener información sobre los requerimientos del sistema, véase la sección "Qué necesita" en "Cómo empezar".
- Con Chart 2.0, usted puede incluir hasta 128 coordenadas en cada serie de datos, doblando el máximo de 64 que existe en Chart 1.0.
- Se ha agregado el subcomando Destino Acceso al comando Destino. Este comando se utiliza para indicar a Chart el nombre del dispositivo de impresión que utiliza, y si está conectado a un puerto paralelo o serie. Encontrará información sobre este comando en el capítulo 9, "Directorio de comandos".
- Se ha modificado el comando Destino Opciones. Los campos de comando de Destino Opciones dependen del dispositivo especificado en el campo "dispositivo" del comando Destino Acceso. Los campos de comando que aparecen cuando usted escoge el comando Destino Opciones concordan con el dispositivo (impresora, graficador o dispositivo para película fotográfica) que utiliza para imprimir los gráficos. Encontrará mayor información al respecto bajo el comando Destino en el capítulo 9, "Directorio de comandos".

- Ahora usted puede imprimir los gráficos en cola. Encontrará mayor información en "Información avanzada". También puede imprimir varias copias de los gráficos; para obtener mayor información, véase el comando Destino Opciones, en el capítulo 9.
- Usted puede suspender la actualización del gráfico, presionando la tecla ANULAR.
- Cero (0) ya no aparece como el valor automático en la columna de Valores de la pantalla Editar.
- Se han agregado los siguientes mensajes:
  - "Dando formato..." aparece cuando Chart traza un nuevo gráfico.
  - "Cargando..." aparece cuando utiliza el comando Xterno para copiar (cargar) datos desde otro programa de aplicación.
  - "No se puede aplicar este comando al dispositivo seleccionado" aparece si usted intenta ejecutar un comando que Chart no puede llevar a cabo con el dispositivo especificado en el campo "dispositivo" del comando Destino Acceso. Por ejemplo, no se puede utilizar el comando Destino Archivo si imprime los gráficos con un Polaroid Palette.

Temperatura: 42°C

	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	TE <sub>1</sub>	TE <sub>2</sub>	TE <sub>3</sub>
Coefficiente de corrección	r -0,9898153	-0,9872048	-0,9923232	-0,9915269	-0,988683	-0,990796
Término independiente	a 90,71437	88,81764	90,56346	87,97814	87,14217	87,54418
Pendiente	b -0,2030061	-0,2024886	-0,2101469	-0,2269263	-0,2299629	-0,2255391
Desviación tipo debido al error experimental	S 0,1643685	0,6356893	0,5103188	0,2929559	0,495201	0,6286243
Desviación tipo del término independiente	S <sub>a</sub> 0,071542	0,2766861	0,2222052	0,1275101	0,215538	0,273611
Desviación tipo de la pendiente	S <sub>b</sub> 9,806102. 10 <sup>-4</sup>	3,792474. 10 <sup>-3</sup>	3,045717. 10 <sup>-3</sup>	1,747753. 10 <sup>-3</sup>	2,954332. 10 <sup>-3</sup>	3,750325. 10 <sup>-3</sup>
Concentración inicial	C <sub>0</sub> 90,71437	88,81764	90,56346	87,97814	87,14217	87,54418
Desviación tipo de la concentración inicial	S(C <sub>0</sub> ) 0,071542	0,2766861	0,2222052	0,1275101	0,215538	0,273611

Cuadro n° 75.



#### 20.2.2.1 Determinación de las velocidades específicas:

Por análisis de regresión lineal basado en la ecuación cinética general,

$$f (C_t, n) = f (C_o, n) + Kt$$

y tratando los pares de puntos, mediante la ecuación cinética de orden cero,

$$C_t = C_o - K.t$$

se obtienen los resultados reflejados en los cuadros n° 73,74 y 75.

#### 20.2.2.2 Determinación de la velocidad específica a 25°C y del tiempo de vida noventa por cien:

A continuación, con los resultados anteriores efectuamos la regresión rectilínea ponderada basado en la ecuación de Arrhenius,

$$\ln K = \ln A - \frac{E}{R} \cdot \frac{1}{T}$$

obteniendo los siguientes resultados, cuadros n° 76 y 77 .

	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>
Coefficiente de correlación	r	0.9898142	0.9914059
Término independiente	a	36,96	38,69
Pendiente	b	-12148,27	-12694,39
Desviación tipo debida al error experimental	S	4,901162.10 <sup>-2</sup>	5,262299.10 <sup>-2</sup>
Desviación tipo del término independiente	S <sub>a</sub>	4,790628.10 <sup>-3</sup>	3,875177.10 <sup>-2</sup>
Desviación tipo de la pendiente	S <sub>b</sub>	1,485729	1,204139
Factor preexponencial	A	2,121993.10 <sup>17</sup>	6,376292.10 <sup>16</sup>
Energía de activación (cal/mol)	E	25984,7	24138,6
Desviación tipo del factor preexponencial	S(A)	1.016568,10 <sup>15</sup>	6,079596.10 <sup>14</sup>
Desviación tipo de la energía de activación	S(E)	2,972013	33,45834
Velocidad específica a 25°C (dias <sup>-1</sup> )	K	0,228.10 <sup>-1</sup>	0,235.10 <sup>-1</sup>
Desviación tipo de la velocidad específica a 25°C	S <sub>k</sub>	0,273.10 <sup>-3</sup>	0,128.10 <sup>-3</sup>
Tiempo de vida (t <sub>90</sub> ) (dias)	t	397,78	341,75
Desviación del tiempo de vida (dias)	S <sub>t</sub>	59,27	19,17

	TE <sub>1</sub>	TE <sub>2</sub>	TE <sub>3</sub>
Coeficiente de correlación	r	0,9887442	0,9891446
Término independiente	a	39,83	41,09437
Pendiente	b	-13020,64	-13424,15
Desviación tipo debida al error experimental	S	1,730973.10 <sup>-2</sup>	2,432675.10 <sup>-2</sup>
Desviación tipo del término independiente	S <sub>a</sub>	9,987771.10 <sup>-3</sup>	3,990587.10 <sup>-2</sup>
Desviación tipo de la pendiente	S <sub>b</sub>	3,124308	12,54755
Factor preexponencial	A	1,992102.10 <sup>17</sup>	6,294203.10 <sup>17</sup>
Energía de activación	E	25872,01	26585,8
Desviación tipo del factor preexponencial	S(A)	1,989665.10 <sup>15</sup>	2,511756.10 <sup>16</sup>
Desviación tipo de la energía de activación	S(E)	6,207999	24,93198
Velocidad específica a 25°C (días <sup>-1</sup> )	K	0,216.10 <sup>-1</sup>	0,204.10 <sup>-1</sup>
Desviación tipo de la velocidad específica a 25°C	S <sub>k</sub>	0,373.10 <sup>-3</sup>	0,499.10 <sup>-3</sup>
Tiempo de vida (t <sub>90</sub> ) (días)	t	408,97	401,26
Desviación tipo del tiempo de vida (días)	S <sub>t</sub>	70,63	10,41

Cuadro n° 77.

20.3 Determinación de la fecha de caducidad de medicamentos mediante corto almacenamiento a la temperatura ambiente:

Las muestras a estudiar se han mantenido en armario, al abrigo de la luz y a una temperatura que ha fluctuado entre los 18 y 20°C.

20.3.1 Resultados a t<sub>0</sub>:

Cuadros n° 78,79,80,81,82,83,84 y 85 .

20.3.2 Resultados de los ensayos de estabilidad a t meses:

Cuadros n° 86,87,88,89,90,91,92 y 93 .

Lote L<sub>1</sub>

PH	velocidad de redisolución	color polvo	color disolución	Humedad %	Riqueza Amoxi Na % p.s.	S.A.I.
9,45	< 30 seg	ligeramente rosa	ligeramente rosa	0,94	90,62	5,56
Valoraciones CLAR (Riqueza) %						
88,06	91,70	91,31	89,91	90,15	N <sub>1</sub> 25	
89,89	89,75	89,82	91,86	91,0	x̄ 90,62	
91,95	89,51	91,69	91,04	90,46	q <sub>n</sub> 1,01	
90,71	90,11	91,69	91,16	90,25	Caracterización estadística de la muestra	
91,82	88,90	91,17	88,90	89,92		

Cuadro nº 78.

Lote L<sub>2</sub>

pH	velocidad de la redisolución	color polvo	color disolución	Humedad %	Riqueza Amoxi Na % p.s.	S.A.I.
9,48	< 30 seg	ligera-mente rosa	ligeramen- te rosa	1,02	88,85	5,67
Valoraciones CLAR (Riqueza) %						
88,33	89,40	88,25	88,11	88,20	N <sub>1</sub> 25	
89,39	88,36	89,17	89,53	88,76	Caracteriza- ción estadís- tica de la muestra	
88,91	88,94	89,27	88,18	88,91	x 88,95	
88,55	89,04	88,31	88,34	89,05	σ <sub>n</sub> 0,54	
88,36	89,95	89,68	88,95	89,47		

Cuadro nº 79 .

Lote L<sub>3</sub>

pH	velocidad de redisolución	color polvo	color disolución	Humedad %	Riqueza Amoxi Na % p.s.	S.A.I.
9,42	< 30 seg	ligera-mente rosa	ligera-mente rosa	0,97	90,30	5,50
Valoraciones CLAR (Riqueza) %						
90,50	90,66	89,79	91,16	91,18	Caracterización estadística de la muestra	N <sub>1</sub>
90,59	90,98	89,19	90,24	90,65		
90,58	90,45	89,88	89,63	90,74		90,30
91,22	89,51	89,69	89,37	90,82		$\sigma_n$
90,36	89,80	90,01	89,56	90,98		0,65

Cuadro n° 80 .

Lote TE<sub>1</sub>

pH	Velocidad de redisolución	color polvo	color disolución	Humedad	Riqueza Amoxi Na % p.s.	S.A.I.
9,51	< 30 seg	blanco	incolora	0,58	88,08	4,37
Valoraciones CLAR (Riqueza) %						
88,36	87,08	87,71	88,29	88,27	Caracterización estadística de la muestra	N <sub>1</sub>
87,54	87,92	87,82	88,17	88,04		
87,77	88,65	88,12	87,09	87,68		$\bar{x}$
88,43	88,65	88,0	87,91	89,03		$\sigma_h$
88,91	87,97	87,95	87,99	88,16		25
					88,08	0,64

Cuadro nº 81 .



Lote TE<sub>2</sub>

pH	velocidad de redisolución	color polvo	color disolución	Humedad %	Riqueza Amoxi Na % p.s.	S.A.I.	
9,55	< 30 seg	blanco	incolora	0,79	86,70	4,85	
Valoraciones CLAR (Riqueza) %							
86,59	86,14	88,26	86,45	88,40	Caracterización estadística de la muestra	N <sub>1</sub>	
87,44	86,25	85,81	85,99	86,62			
87,80	86,92	87,64	87,17	86,51			
87,03	85,86	87,39	86,91	85,83			
86,21	86,07	85,16	85,93	86,64			
						$\bar{x}$	86,70
						$\sigma_n$	0,81

Cuadro nº 82.

Lote TE<sub>3</sub>

PH	velocidad de redisolución	color polvo	color disolución	Humedad %	Riqueza Amoxi Na % p.s.	S.A.I.	
9.58	<30 seg	blanco	incoloro	0,66	87,21	4,59	
Valoraciones CLAR (Riqueza) %							
86,68	88,36	87,59	88,05	87,54	Caracterización estadística de la muestra	N <sub>1</sub>	
87,72	87,81	88,16	87,21	87,67			$\bar{x}$
86,55	88,08	88,74	87,32	86,92			87,21
86,91	86,27	87,28	86,18	87,35			$\sigma_n$
86,14	86,63	85,71	86,47	87,09			0,92

Cuadro n° 83.

Amoxicilina sódica precipitada obtenida por nosotros:

PH	velocidad de redisolución	color polvo	color disolución	Humedad %	Riqueza Amoxi Na % p.s.	S.A.I.
8,62	< 30 seg	blanco	incolora ligeramente amarillenta	2,14	86,21	5,46
Valoraciones CLAR (Riqueza) %						
87,91	86,39	85,95	86,24	86,94	Caracterización estadística de la muestra	
84,59	85,37	86,46	86,84	86,23		
85,25	86,74	85,48	87,75	84,92		
84,82	85,23	86,67	86,89	86,48		
85,82	86,98	87,92	87,40	85,96		
					$\bar{x}$	86,21
					$\sigma_n$	0,97
					$N_1$	25

Cuadro n° 84 .

Amoxicilina sódica precipitada comercial :

PH	velocidad de redisolución	color polvo	color disolución	Humedad %	Riqueza Amoxi Na % p.s.	S.A.I.
8,85	< 30 seg	ligera-mente amarillenta	ligera-mente amarillenta	1,96	85,95	5,72
Valoraciones CLAR (Riqueza) %						
85,35	85,15	85,28	87,11	85,42	Caracterización estadística	
85,02	86,01	86,86	86,57	86,69	$\bar{x}$	25
84,91	84,81	87,43	85,28	85,28	$\sigma_n$	85,95
86,05	84,54	86,29	85,73	86,23	de la muestra	
87,53	85,73	85,58	86,76	87,0	0,84	

Cuadro nº 85 .

Lote L<sub>1</sub> (T<sub>6</sub> meses)

pH	velocidad de redisolución	color polvo	color disolución	Humedad %	Riqueza Amoxi Na % p.s.	S.A.I.
9,20	< 30 seg	rosa	rosada	0,92	87,17	7,29
Valoraciones CLAR (Riqueza) %						
87,23	86,81	89,05	88,11	Caracterización estadística de la muestra		
87,88	88,40	86,19	86,46			
87,30	86,75	86,90	87,17			
86,26	86,78	87,54	87,06			
86,51	88,45	85,96	86,69			
				N <sub>2</sub>	20	
				$\bar{x}$	87,17	
				$\sigma_n$	0,81	

Cuadro n° 86.

Lote L<sub>2</sub> (T6 meses)

pH	velocidad de redisolución	color polvo	color disolución	Humedad %	Riqueza Amoxi Na % p.s.	S.A.I.
9,22	<30 seg	rosa	rosada	0,98	84,29	7,88
Valoraciones CLAR (Riqueza) %						
83,84	83,54	83,63	83,71	84,57	Caracterización estadística de la muestra N <sub>2</sub> $\bar{x}$ 84,29 $\sigma_n$ 0,61	
84,25	83,77	83,91	83,69	84,92		
83,91	84,62	84,35	83,98	84,79		
85,11	83,56	84,27	83,85	85,31		
85,26	84,09	85,13	83,80	85,35		

Cuadro n° 87 .

Lote L<sub>3</sub> (T6 meses)

pH	velocidad de rediseñación	color polvo	color disolución	Humedad %	Riqueza Amoxi Na % p.s.	S.A.I.	
9,19	< 30 seg	rosa	rosada	0,94	86,70	7,43	
Valoraciones CLAR (Riqueza) %							
87,25	87,04	87,57	88,11	87,35	Caracterización estadística de la muestra	N 25	
86,43	86,18	85,98	87,65	86,16			$\bar{x}$ 86,70
86,58	86,07	86,36	87,13	86,15			$\sigma_n$ 0,68
86,81	86,22	86,66	86,24	86,50			
87,12	86,35	87,34	86,02	86,29			

Cuadro nº 88 .

Lote TE<sub>1</sub> (T6 meses)

	velocidad de redisolución	color polvo	color disolución	Humedad %	Riqueza Amoxi Na % p. s.	S.A.I.
pH						
9,20	< 30 seg	rosa	ligera-mente rosada	0,55	84,74	7,68
Valoraciones CLAR (Riqueza) %						
84,71	85,16	84,81	84,53	85,73	Caracterización estadística de la muestra	N <sub>2</sub>
85,08	84,27	84,95	84,47	84,56		
83,99	84,34	85,73	85,89	84,48		
84,93	84,09	85,15	83,79	84,62		
85,67	84,36	85,41	85,45	83,94		
					$\bar{x}$	84,74
					$\sigma_n$	0,54

Cuadro nº 89 .



Lote TE 2 (T 6 meses)

PH	velocidad de redisolución	color polvo	color disolución	Humedad %	Riqueza Amoxi Na % p.s.	S.A.I.
9,24	< 30 seg	rosa	ligera-mente rosada	0,74	83,21	7,92
Valoraciones CLAR (Riqueza) %						
83,19	84,36	83,22	82,09	81,86	Caracterización estadística de la muestra	
82,72	83,60	84,91	83,13	82,27		
83,51	82,94	82,80	82,38	83,79		
83,23	84,71	83,28	81,94	83,06		
82,85	85,10	84,17	82,25	82,90		
					N <sub>2</sub>	25
					$\bar{x}$	83,21
					$\sigma_n$	0,88

Cuadro nº 90 .

Lote TE<sub>3</sub>: (T6 meses)

pH	velocidad de redisolución	color polvo	color disolución	Humedad %	Riqueza Amoxi Na % p.s.	S.A.I.
9,21	30 seg	rosa	ligera-mente rosada	0,61	83,87	7,80
Valoraciones CLAR (Riqueza) %						
82,64	84,41	85,22	83,66	82,85	Caracterización estadística de la muestra	N <sub>2</sub>
83,57	84,78	84,81	84,32	83,18		
81,93	83,90	84,93	84,71	84,21		
81,51	83,58	84,65	83,48	85,27		
83,79	84,17	83,94	82,53	84,99		
					$\bar{x}$	83,87
					$\sigma_n$	0,99

Cuadro n° 91 .

Amoxicilina sódica precipitada obtenida por nosotros : (T<sub>5</sub> meses)

pH	velocidad de redisolución	color polvo	color disolución	Humedad	Riqueza Amoxi.Na. % p.s.	S.A.I.
8,60	30 seg	blanco ligeramente amarillento	ligera-mente amari-lento	2,13	84,07	5,94
Valoraciones CLAR (Riqueza) %						
84,09	84,40	83,79	84,67	Caracterización estadística de la muestra		
84,11	83,95	84,76	83,52			
84,28	84,39	84,53	84,24			
84,73	84,43	84,18	84,14			
83,92	83,99	84,53	83,87			
				N <sub>2</sub>	20	
				$\bar{x}$	84,07	
				$\sigma_n$	0,86	

Cuadro nº 92 .

Amoxicilina sódica precipitada comercial: (T5 meses)

pH	velocidad de redisolución	color polvo	color disolución	Humedad %	Riqueza Amoxi Na % p.s.	S.A.I.	
8,65	< 30 seg	blanco ligeramente amarillento	ligera-mente rosada	1,93	83,76	6,23	
Valoraciones CLAR (Riqueza) %							
83,18	82,92	82,08	84,93	83,22	Caracterización estadística de la muestra	N <sup>2</sup>	
82,80	84,03	84,67	84,27	83,46			
82,75	82,71	85,13	83,18	83,61			
83,87	82,33	84,20	83,29	84,15			
85,43	84,56	83,48	83,58	84,79			
						$\bar{x}$	83,76
						$\sigma_n$	0,88

Cuadro nº 93 .

### 20.3.3 Conclusiones :

El umbral del 0,05 se admite en numerosos campos experimentales , pero se considera que en un estudio de estabilidad del que pueden derivarse serios prejuicios al consignar fechas de caducidad posteriores a las reales , se debe sustentar un criterio más estricto , generalmente se adopta el umbral 0,025 .

Pero en nuestro caso , siendo la degradación de todos los lotes inferior respecto a la que tendría que haberse puesto de manifiesto según el tiempo transcurrido , hemos calculado el valor  $t_{90}$  ( min ) para un umbral de 0,1 .

Los resultados de los ensayos de estabilidad por el método de determinación de la fecha de caducidad mediante corto almacenamiento a temperatura ambiente , se hallan resumidos en el cuadro nº 94 .

Como podemos observar en dicho cuadro , no podemos afirmar que los lotes de amoxicilina sódica liofilizados en medio acuoso-orgánico tengan una fecha de caducidad superior a los lotes liofilizados en medio acuoso , ya que si bien su  $t_{90}$  es mayor , el  $t_{90}$  ( min ) es semejante .

En cambio , observamos que la amoxicilina sódica obtenida por precipitación , ya sea la preparada por nosotros como la comercial empleada durante el presente estudio de estabilidad , tiene una fecha de caducidad superior a la amoxicilina sódica liofilizada ya sea en medio acuoso u acuoso-orgánico .

Lotes	Riqueza $t_0$ (%)	Riqueza $t_{meses}$ (%)	$S_{comb}$	$b$	$g$	$t_{90}$ (meses)	Límite inferior de confianza del $t_{90}$ (min) (meses)
L <sub>1</sub>	92,17	88,72	$8,0 \times 10^{-1}$	$1,6 \times 10^{-1}$	$1,7 \times 10^{-1}$	17,39	12,09
L <sub>2</sub>	87,81	84,29	$6,4 \times 10^{-1}$	$1,6 \times 10^{-1}$	$7,0 \times 10^{-1}$	16,85	11,23
L <sub>3</sub>	90,30	86,71	$4,1 \times 10^{-1}$	$1,6 \times 10^{-1}$	$1,1 \times 10^{-1}$	16,66	13,38
TE <sub>1</sub>	88,08	84,74	$4,9 \times 10^{-1}$	$1,6 \times 10^{-1}$	$5,8 \times 10^{-2}$	17,96	13,51
TE <sub>2</sub>	86,62	83,21	$8,6 \times 10^{-1}$	$1,6 \times 10^{-1}$	$1,79 \times 10^{-1}$	17,59	12,16
TE <sub>3</sub>	87,19	83,87	$9,1 \times 10^{-1}$	$1,6 \times 10^{-1}$	$2,0 \times 10^{-1}$	18,63	11,68
Amoxicilina precipitada obtenida	86,21	84,07	$7,2 \times 10^{-1}$	$4,28 \times 10^{-1}$	$2,8 \times 10^{-2}$	24,36	22,58
Amoxicilina precipitada comercial	85,95	83,76	$8,9 \times 10^{-1}$	$4,38 \times 10^{-1}$	$3,0 \times 10^{-2}$	22,83	19,43

## 21. Identificación de los lotes por IR y RMN:

Para verificar la no destrucción del anillo betalactámico de las amoxicilinas sódicas elaboradas mediante los distintos procesos de obtención empleados, realizamos el análisis cualitativo por espectrofotometría infrarroja de cada una de ellas.

Como espectros de referencia, empleamos el de la amoxicilina trihidrato estandar B.P. y el de una amoxicilina sódica precipitada comercial. La interpretación y comparación entre ambos, será la base mediante la cual se estudiarán los aspectos de las amoxicilinas sódicas obtenidas.

Para comparar y observar diferencias entre el espectro de la estandar y la precipitada, es necesario primero interpretar el de la estandar. Los espectros se han realizado en un espectrofotómetro Perkin-Elmer IR mod. 1430, con pastilla de KBr. El espectro obtenido coincide con el mencionado en la pag. ( 104 ), del que ampliaremos su interpretación.

### 21.1 Amoxicilina trihidrato B.P.:

1. La absorción a  $3520$  y  $3460 \text{ cm}^{-1}$  bandas 1 y 2 respectivamente, corresponden a las vibraciones de tensión del hidróxilo fenol y del hidróxilo de la función ácida respectivamente. Ambos forman enlaces intermoleculares ya que no se observa ningún grupo hidróxilo libre. El grupo de bandas nº 15, 16, 17, 18 y 19 son características de las vibraciones de flexión del O-H. La banda a  $1250 \text{ cm}^{-1}$  corresponde a la vibración de tensión del C - O fenol.
2. Las bandas 3 y 4, a  $3160$  y  $3040 \text{ cm}^{-1}$  corresponden respectivamente a las vibraciones de tensión de los metilos y C - H

aromáticas presentes en la molécula. Las vibraciones aromáticas entre  $2000$  y  $1850\text{ cm}^{-1}$ , zona 6, son características del núcleo aromático. Las bandas a  $1150$  y  $1225\text{ cm}^{-1}$  23 y 24, corresponden a la vibración de flexión en el plano de  $=\text{C-H}$ , mientras que las bandas a  $850$  y  $840\text{ cm}^{-1}$  29 y 30, son las de vibración de flexión fuera del plano de  $\neq\text{C-H}$ .

Las vibraciones de tensión de los tres dobles enlaces del núcleo aromático se observan a  $1520$ ,  $1485$  y  $1400\text{ cm}^{-1}$ , bandas 11, 12 y 14 respectivamente.

3. Las bandas más significativas son las debidas a los distintos grupos carboxilos. A  $1775\text{ cm}^{-1}$ , se halla la banda 7, correspondiente a la vibración de tensión del  $\text{C=O}$  del anillo betalactámico. Las del  $\text{C=O}$  amida, n.º 8, y  $\text{C=O}$  ácido, n.º 10, se manifiestan respectivamente a  $1685$  y  $1580\text{ cm}^{-1}$ .
4. Las bandas del grupo amino  $-\text{NH}_2$  y amida  $\text{N-H}$ , son difíciles de confirmar por ser débiles y enmarcarse con facilidad con las bandas correspondientes a los  $\text{O-H}$ , en la región de  $3500-3400\text{ cm}^{-1}$ . Las vibraciones  $\text{C-NH}_2$  y  $\text{C-N-C}$  son también muy débiles para poderlas confirmar. No obstante, las bandas 5 y 9 a  $2960$  y  $1620\text{ cm}^{-1}$ , corresponden a la vibración de tensión del  $\text{N-H}$  protonizado y a la vibración de flexión en el plano de  $\text{N-H}$ , respectivamente (gráfica n.º 54).

#### 21.2 Amoxicilina sódica:

La única diferencia entre ambas moléculas es por un lado, la formación de la sal sódica y por otro, la presencia de cierta proporción de fenato, confirmado por este espectro.



Todas las funciones aparecidas en el espectro de la amoxicilina trihidrato estandar B.P. antes descritas, se hallan presentes.

Las bandas siguientes aparecen a la misma frecuencia:

$\sqrt{\text{O-H}}$	$\sqrt{-\text{C-H}}$	$\sqrt{\text{C=O amida}}$	$\delta \text{ O-H}$
$\sqrt{\text{C=O Betalactama}}$		$\sqrt{\text{N-H}^+}$	$\sqrt{\text{C=O ácido}}$
$\sqrt{\text{C-O fenol}}$		$\sqrt{=\text{C-H}}$	Armónicos
$\sqrt{\text{C=C}}$		$\delta =\text{C-H E.P.}$	$\delta =\text{C-H F.P.}$

Las diferencias son:

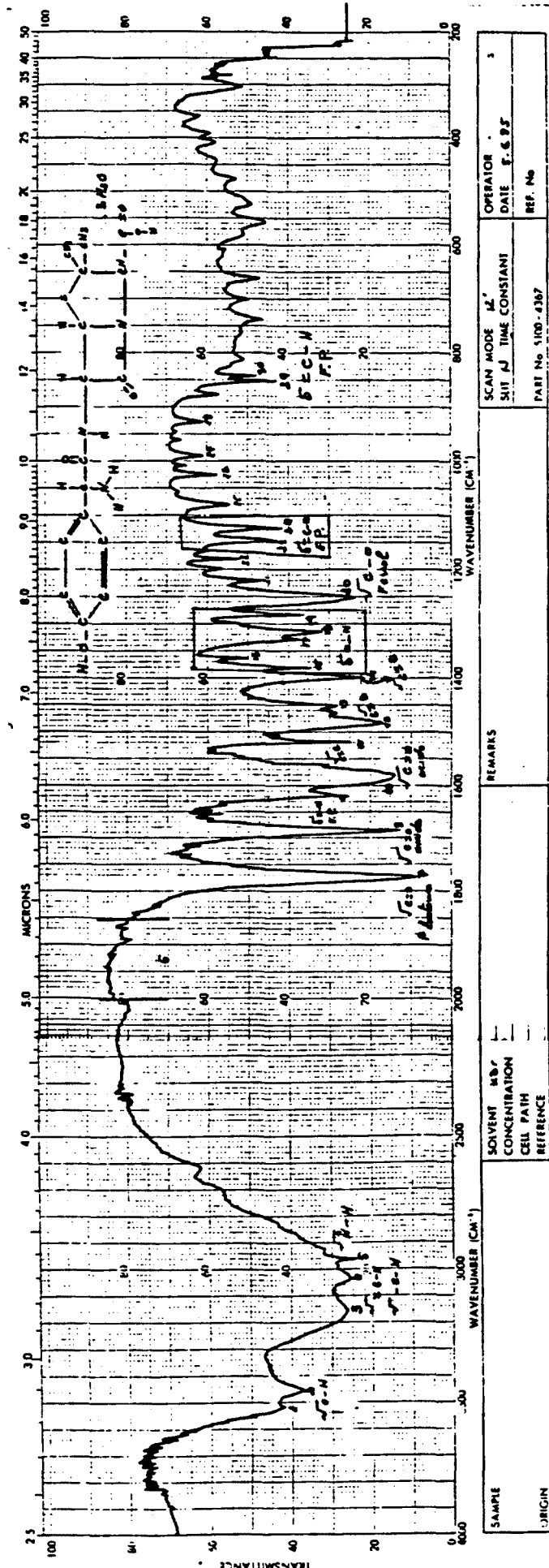
1. Se deduce tanto del aspecto general del espectro como de las bandas, que además de ser la amoxicilina sódica, independientemente de su proceso de obtención, un producto amorfo, existen impurezas, ya que ni las bandas ni los picos son netos. Estas impurezas, se comentarán en el apartado de productos de degradación. La banda correspondiente a O-H, es distinta, por dos motivos principales, uno, debido a la disminución de grupos hidróxilo por formación de la sal sódica y fenato, sustitución de H por Na. Y por otro, a consecuencia de la pérdida de agua de cristalización de la molécula de amoxicilina trihidrato. No obstante, los -OH fenólicos que no han formado fenato se hallan presentes formando puentes de hidrógeno. Este hecho se confirma en la banda nº 11 a  $1315 \text{ cm}^{-1}$ , ya que las bandas 15, 16, 17, 18 y 19 del espectro de la estandar son características de la vibración O-H fenol.

Estas bandas se van agrupando a medida que disminuye el número de -OH existente por formación de las sales.

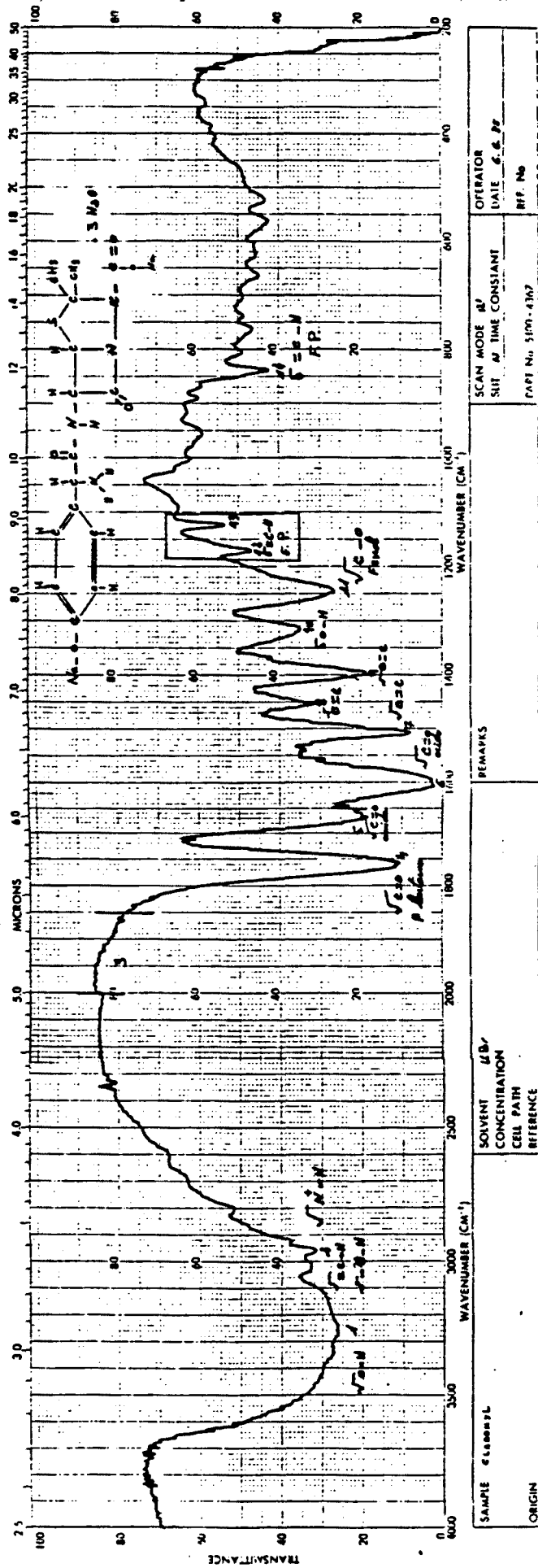
En el espectro de la pág.290, gráfica nº 55, se observa una sola banda a  $1315 \text{ cm}^{-1}$ , correspondiente a la vibración  $\delta \text{ O-H}$ .

2. La banda correspondiente a la vibración C = O amida, aparece a la misma frecuencia pero difuso, debido a su solapamiento con el de la función  $\delta N - H$ , E.P., a consecuencia probablemente de las impurezas que absorben en esta zona.

Todos los espectros infrarrojos de las amoxicilinas sódicas obtenidos de los lotes  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_3$ ,  $TE_1$ ,  $TE_2$ ,  $TE_3$  y el de la amoxicilina sódica obtenida por nosotros por precipitación del estudio de estabilidad, son idénticos e iguales al de la amoxicilina sódica comercial empleado como referencia, descrita anteriormente, confirmando todo ello la no destrucción del anillo betalactámico durante su elaboración. Gráficas nº 56,57,58,59,60,61 y 62 .Las gráficas nº 63,64 y 65, muestran los espectros RMN, del lote  $L_1$ ,  $TE_1$ , y amoxicilina precipitada

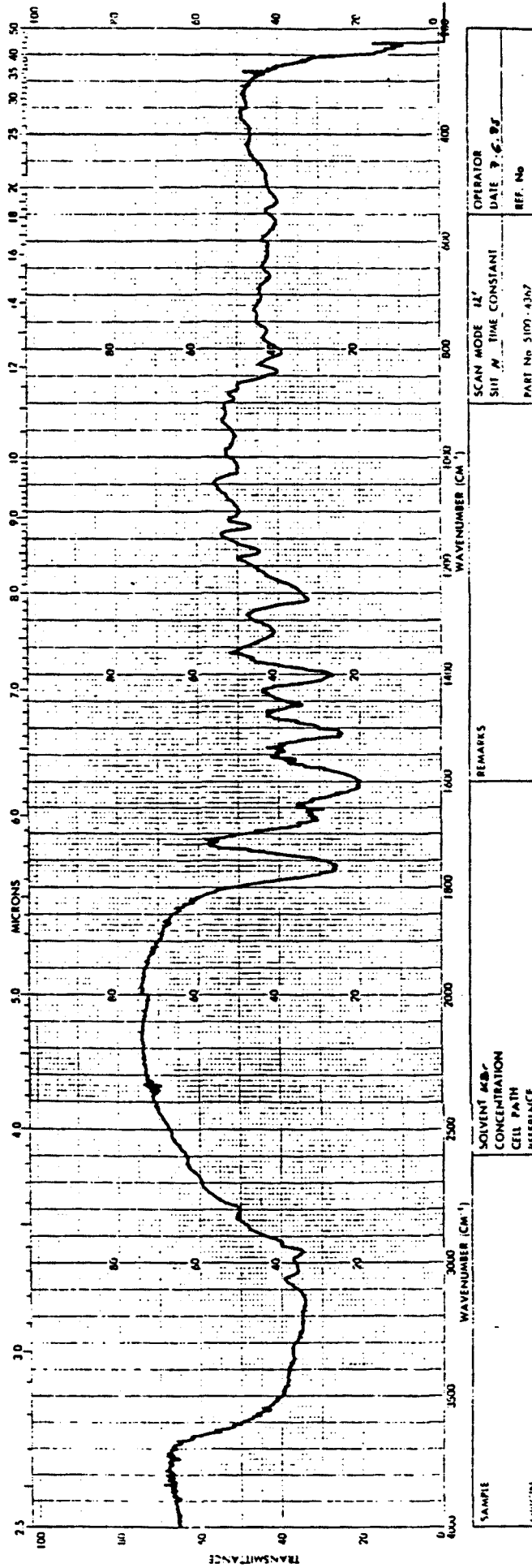


Gráfica nº 54: Espectro infrarrojo de amoxicilina trihidrato estandar B.P.

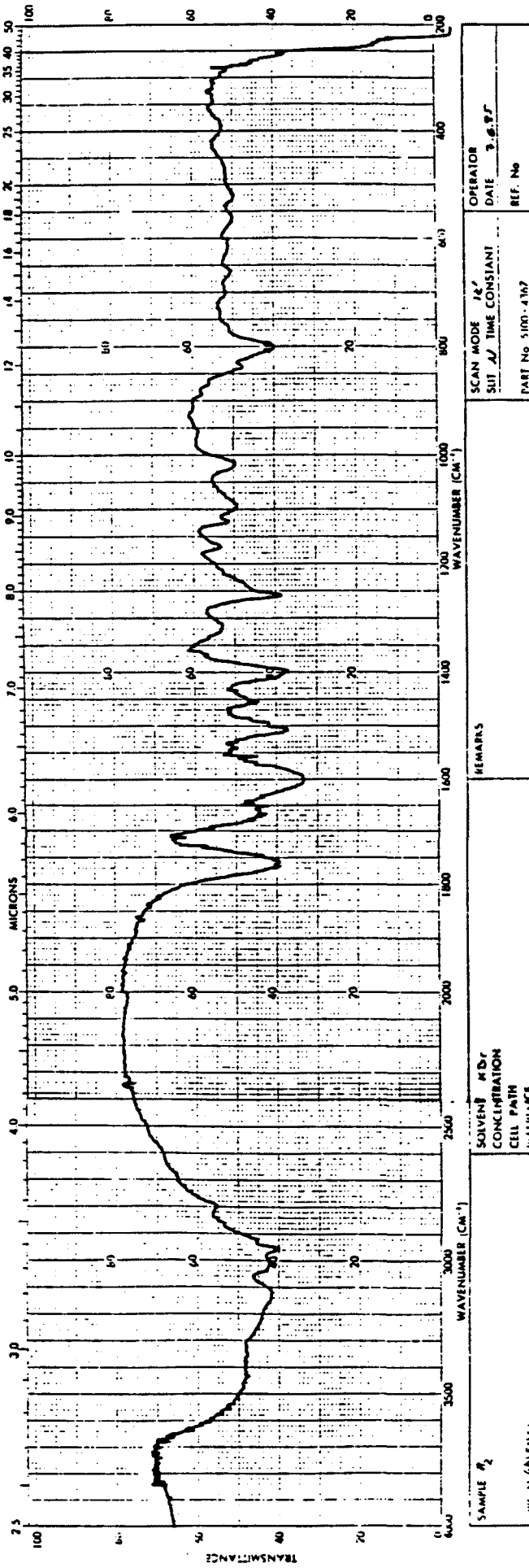


SAMPLE ELEMENT	SOVENT $\mu$ B/ CONCENTRATION CELL PATH REFERENCE	SCAN MODE A'	OPERATOR
		SUB A' TIME CONSTANT	DATE 6.6.77
ORIGIN	REMARKS	PAPER No 5100-4307	REF. No

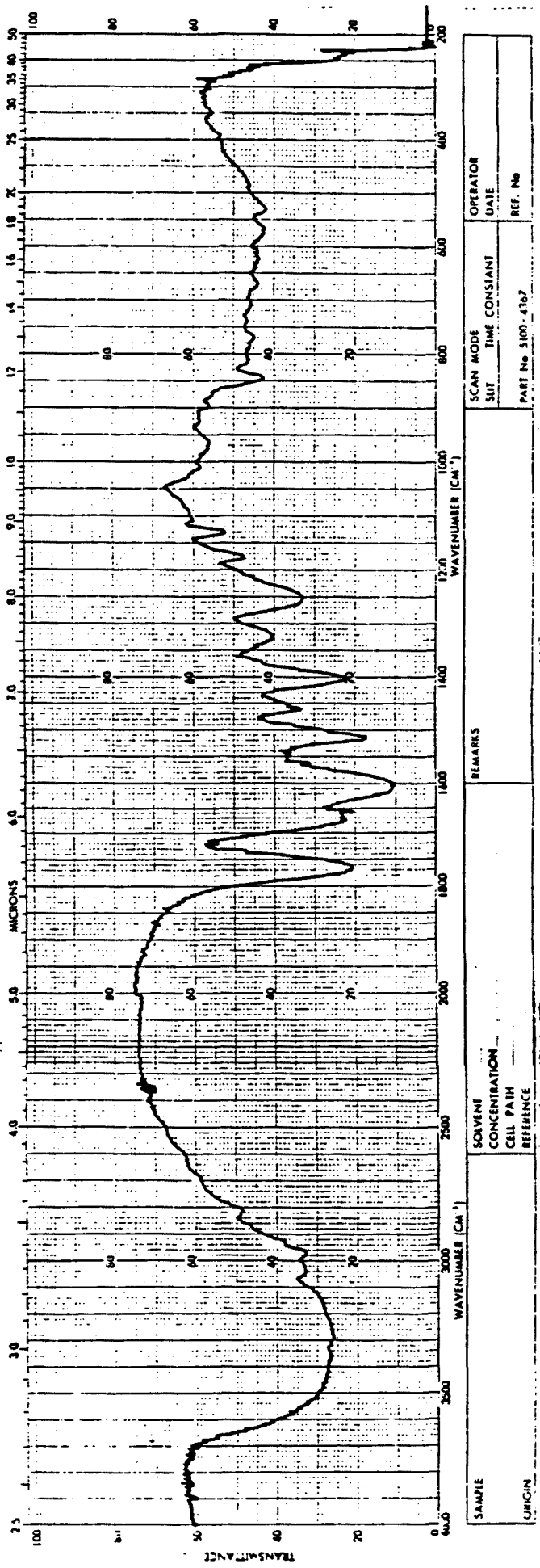
Gráfica nº 55 : Espectro infrarrojo de amoxicilina sódica precipitada de referencia.



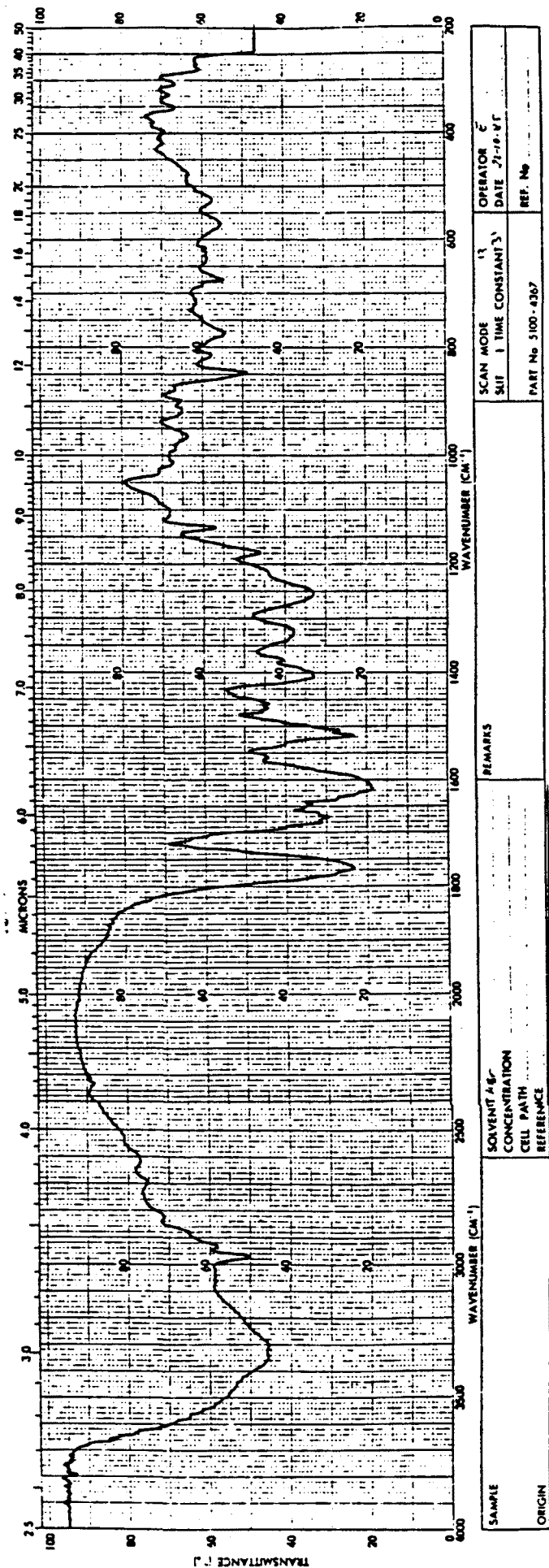
Gráfica n° 56 : Espectro infrarrojo del lote L<sub>1</sub> .



Gráfica nº 57 : Espectro infrarrojo del lote L<sub>2</sub> .

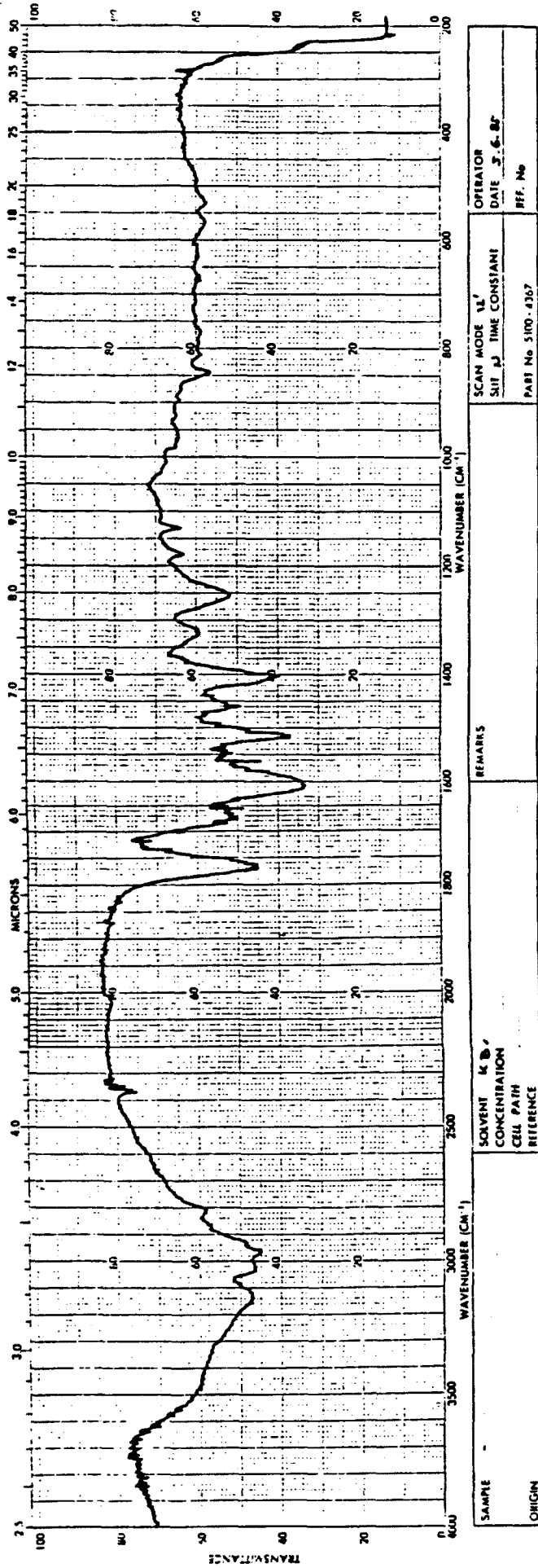


Gráfica nº 58: Espectro infrarrojo del lote L<sub>3</sub> .

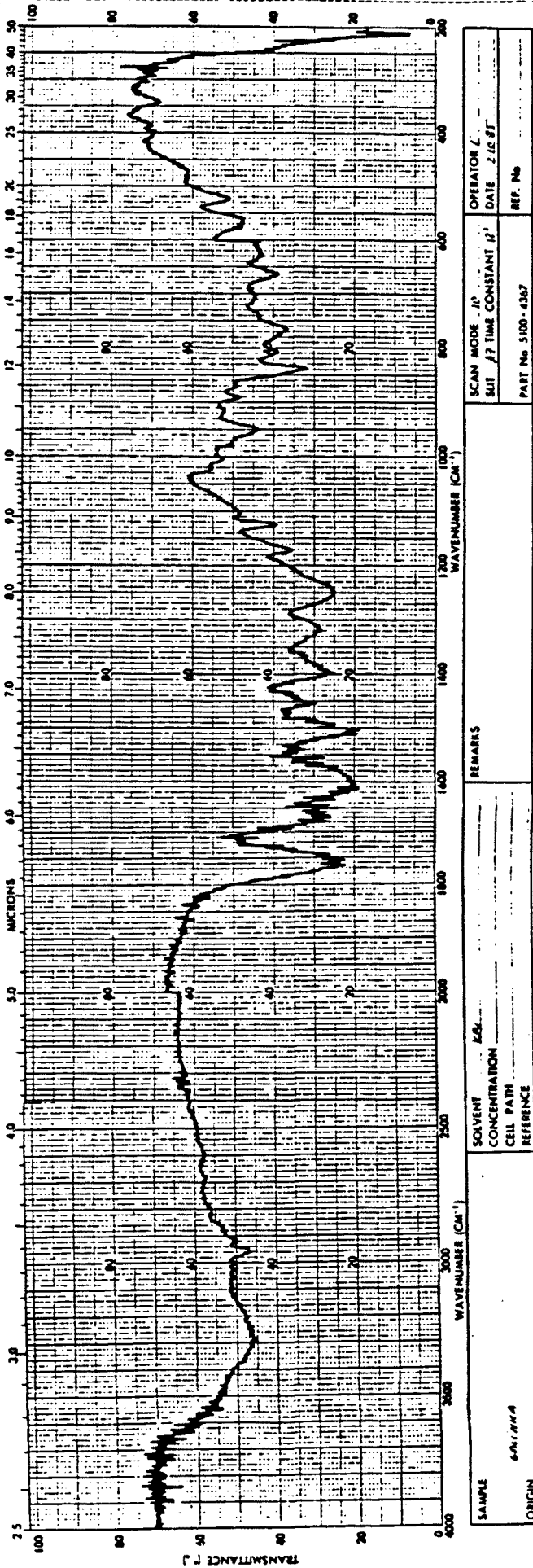


Gráfica nº 59 : Espectro infrarrojo del lote TE<sub>1</sub>.

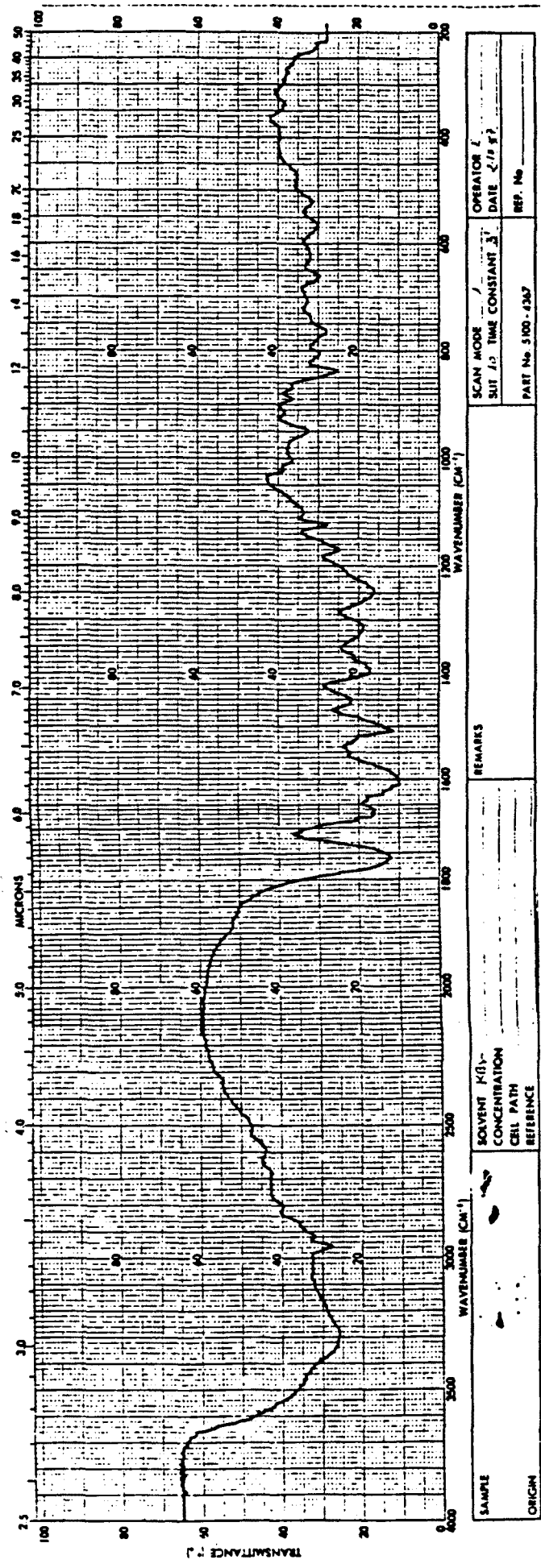




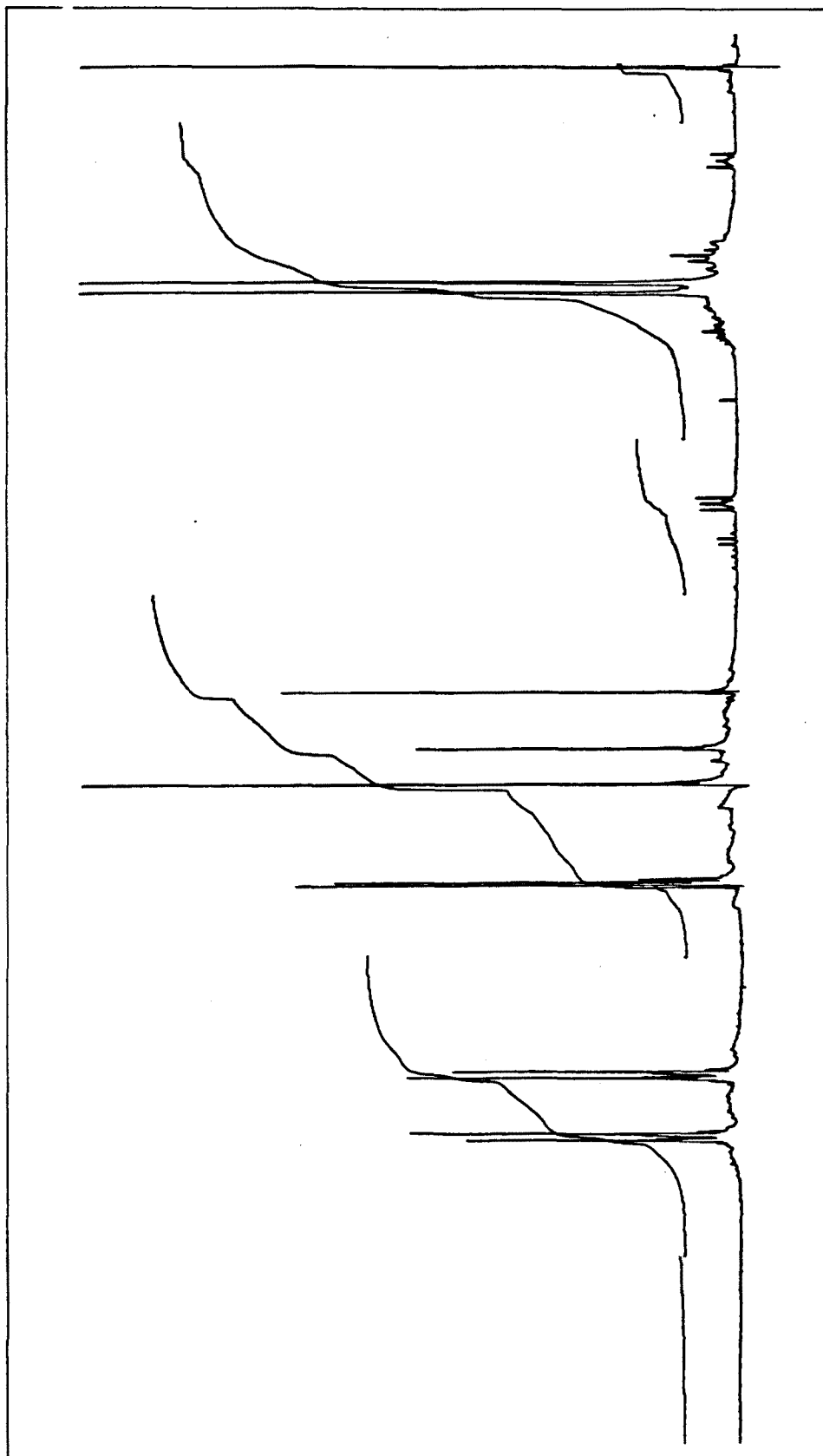
Gráfica nº 60 : Espectro infrarrojo del lote TE<sub>2</sub>.

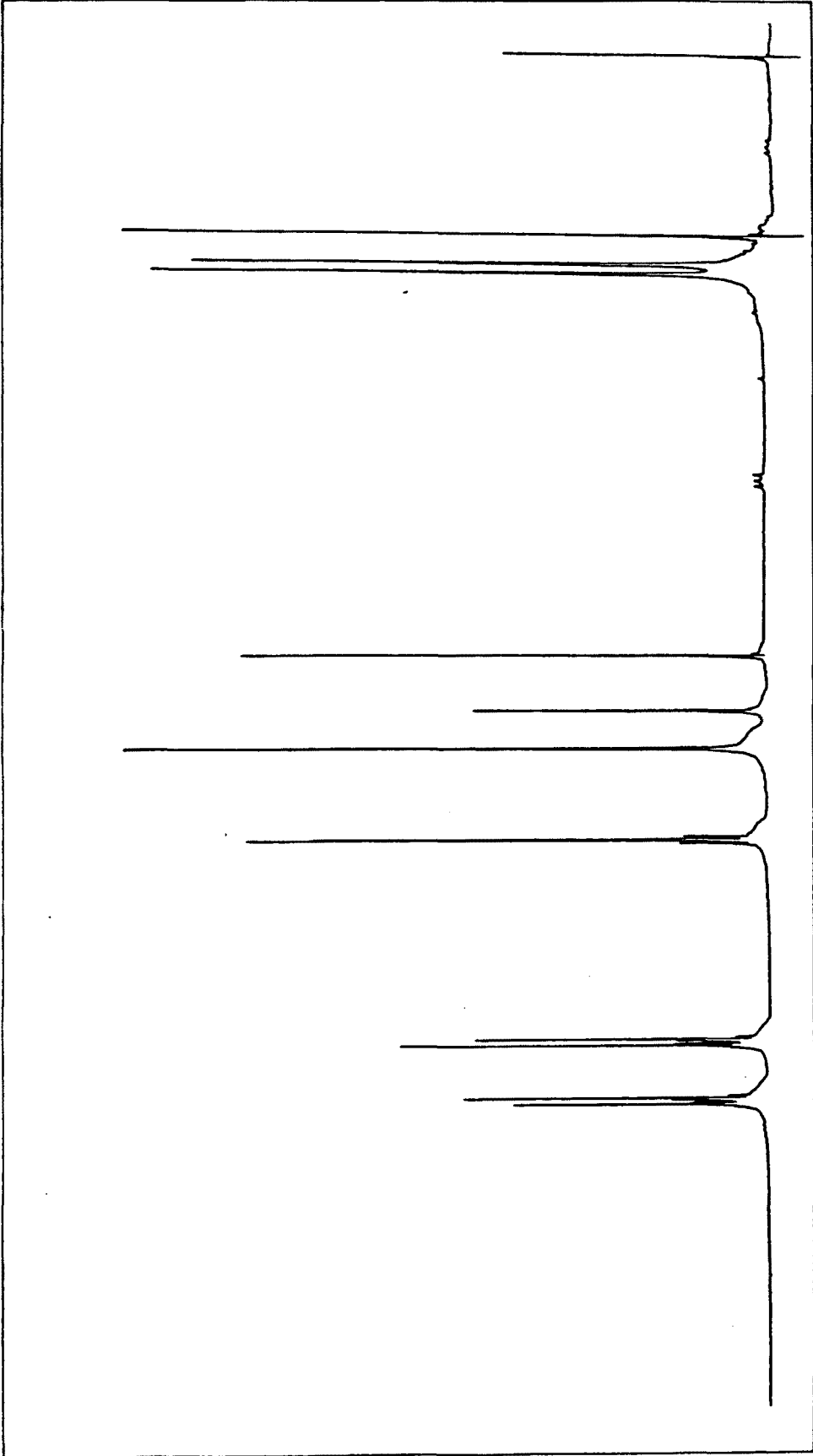


Gráfica nº 61 : Espectro infrarrojo del lote TE3.

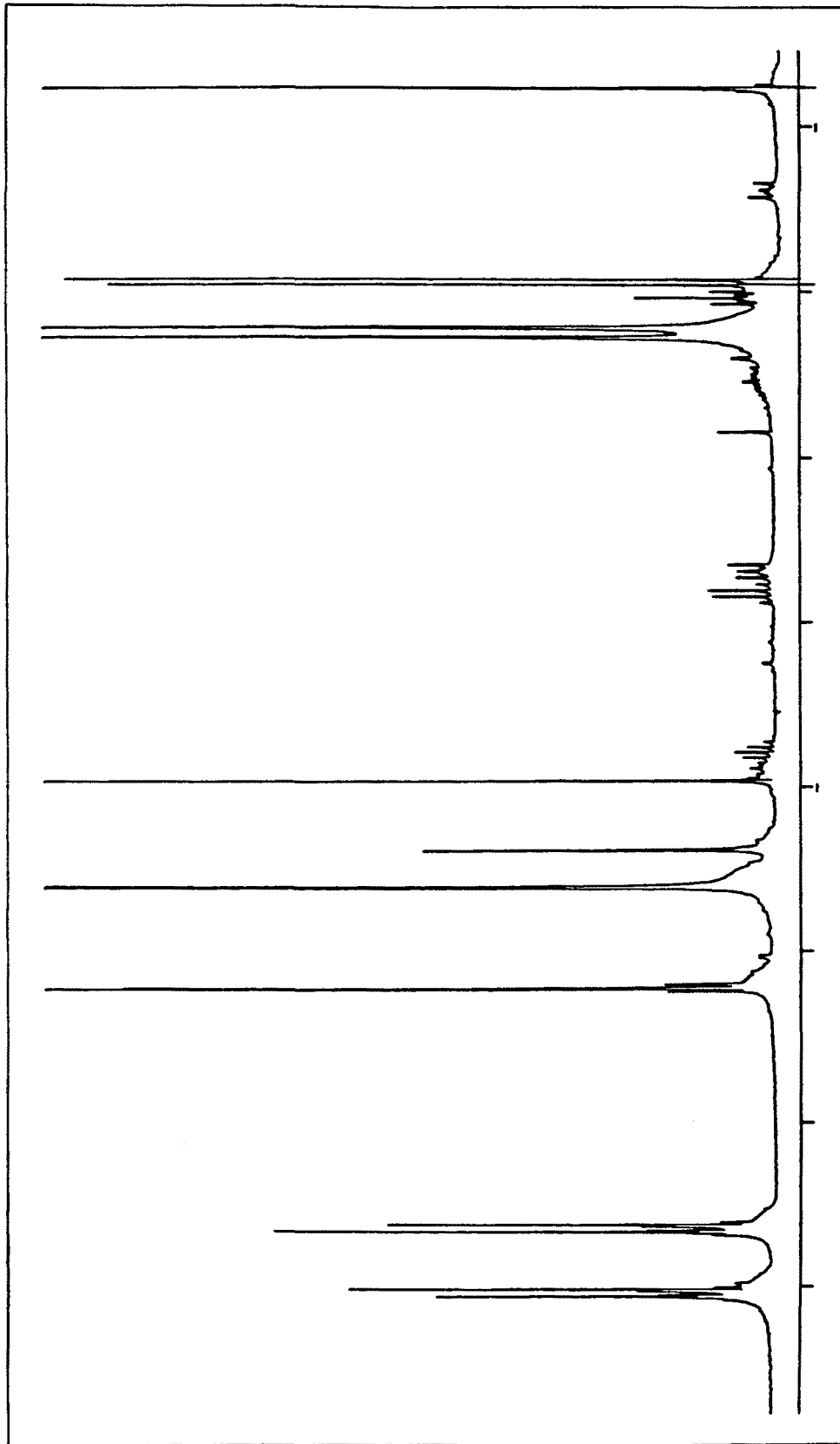


Gráfica nº 62 : Espectro infrarrojo de amoxicilina sódica precipitada obtenida por nosotros.

Gráfica nº 63 : RMN lote L<sub>1</sub>.



Gráfica nº 64 : RMN lote TE<sub>1</sub>.



Gráfica nº 65 : RMN Lote amoxicilina sódica precipitada obtenida por nosotros.

## 22. Productos de degradación:

### 22.1 Introducción:

Los productos de degradación de la amoxicilina han sido comentados anteriormente en el capítulo de Generalidades del trihidrato de amoxicilina. Con objeto de obtener un estudio más completo de las amoxicilinas que preparamos, es por lo que se ha estudiado la obtención, de ~~ds~~ productos de degradación de aquellas. Estos productos son:

- Acido amoxipeniciloico
- 2,5 amoxipiperacindiona

Recientemente, se han publicado varios trabajos sobre la epimerización del ácido amoxipeniciloico (115, 130), figuras nº 18 y 19, y de la identificación de un nuevo producto de degradación, resultante por un lado de la acción catalítica sobre el núcleo betalactámico de las penicilinas, que ejercen las soluciones neutras de fosfatos, lo que da lugar al derivado fosfato penicilado. Posteriormente, estos sufren una aminólisis intramolecular, que conduce en el caso de la amoxicilina, a la formación de la 2,5 amoxipiperacindiona (131) ( Figura nº 20 ).

Por otra parte, la presencia de determinados carbohidratos (p. ej; glucosa, dextranos) y polialcoholes (p. ej. sorbitol) en soluciones alcalinas de amoxicilina, provoca un aumento de la velocidad de degradación de la misma. Esto ha demostrado ser debido, a que reaccionan con el anillo betalactámico mediante un ataque nucleofílico, formando en primer lugar, el ester penicilado, el cual seguidamente sufre una aminólisis intramolecular, transformándose también en 2,5 amoxipiperacindiona y en una pequeña cantidad de ácido amoxipeniciloico. Esto tiene

gran interés, porque a menudo las penicilinas se administran en solución con sueros que contienen carbohidratos y polialcoholes (139).

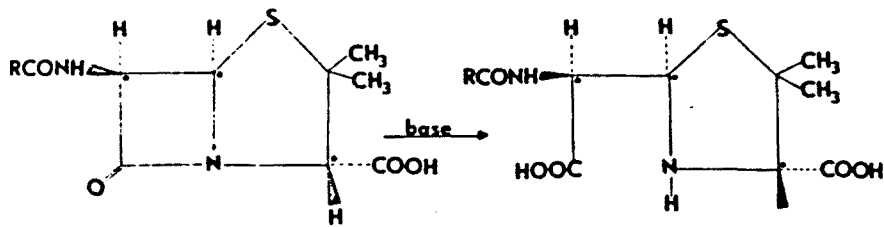
Desde hace un tiempo, se conoce la capacidad de las aminopenicilinas de formar "in vitro" sustancias de alto peso molecular cuando se hallan en soluciones acuosas en medio alcalino (132). A estas sustancias también se les llama polímeros. Los primeros en aislarse fueron los de la ampicilina, mediante cromatografía de intercambio aniónico, con Sephadex DEAE y CLAR (133, 134)

El interés del estudio de los polímeros radica en que recientemente han demostrado ser una de las principales causas de los fenómenos alérgicos que presentan estas penicilinas. Según un informe del Departamento de Sanidad de Canada (135), las preparaciones comerciales de estas penicilinas, principalmente las obtenidas por liofilización, contienen mucha mayor cantidad de polímeros que de residuos proteicos, otra de las causas de fenómenos de alergia junto a los productos de degradación que se forman, cuando estas penicilinas se hallan en presencia de los sueros carbohidratos de uso clínico (136). Pero los residuos proteicos tienen la ventaja de poder eliminarse en gran parte por las modernas técnicas de purificación de antibióticos (137).

La alergenidad de los polímeros ha sido confirmada con cobayas y conejos (138). La presencia de estos polímeros en los inyectables de las sales sódicas de las aminopenicilinas puede llegar a ser un problema importante según sea su proceso de obtención.

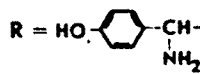
La aminólisis interna que puede sufrir la amoxicilina, es debida, a un ataque nucleofílico del grupo amino de la cadena lateral de una molécula sobre el carbono del anillo betalactámico de una segunda molécula, sujeto todo ello, a una catalisis básica





Penicilina

Ac. Peniciloico



Amoxicilina

• = Centros asimétricos.

Figura nº 18: Estructuras de penicilina y ácido peniciloico.

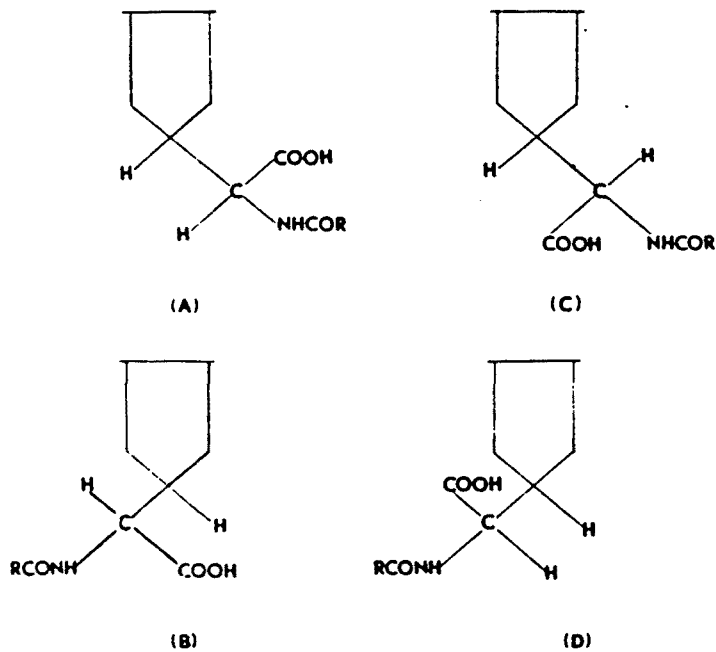
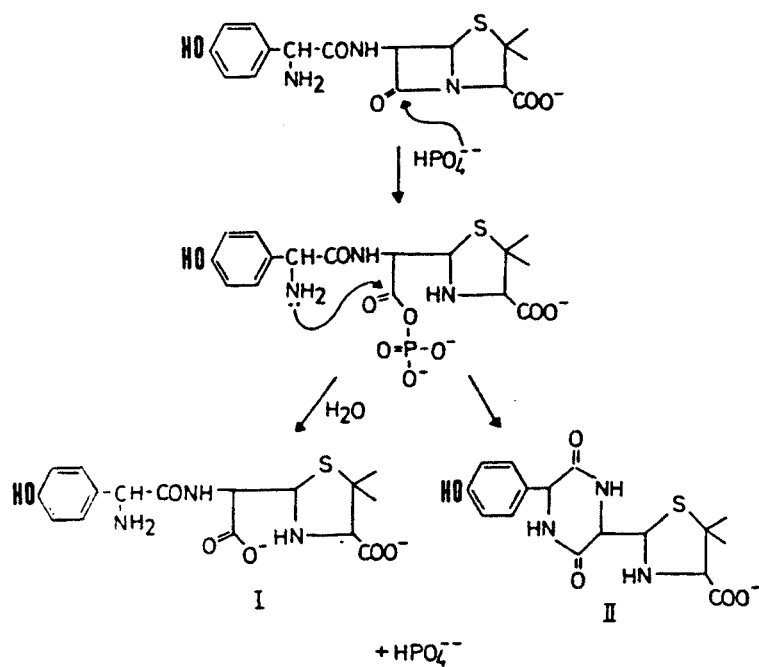


Figura nº 19 .

Estructura de los cuatro estereoisómeros del ácido amoxipeniciloico: (A)= $\alpha$ -PA, (B)= $\beta$ -PA, (C)= $\gamma$ -PA y (D)= $\delta$ -PA.



I = Acido  $\alpha$ -amoxipeniciloico

II = Amoxipiperacindiona

Fig. nº 20 : Transformación de la amoxicilina en amoxipiperacindiona por efecto catalítico de las soluciones reguladoras de fosfatos

de los grupos aminícos de las cadenas laterales y de los grupos fenólicos de otras moléculas de amoxicilina.

La amoxicilina en medio ácido, presenta tres pares de electrones protonables (74), el del carboxilo, el del hidróxilo aromático y el del grupo amino (pág. n° 106 ). El grupo carboxilo es mucho más ácido que el aminíco o el fenólico. En el intervalo de pH 6 - 12, estos dos últimos grupos pueden existir bajo dos formas, protonados o no protonados, consiguientemente, la molécula de amoxicilina existe bajo cuatro formas iónicas diferentes, A, B, C y D.(Fig. n° 21 ).

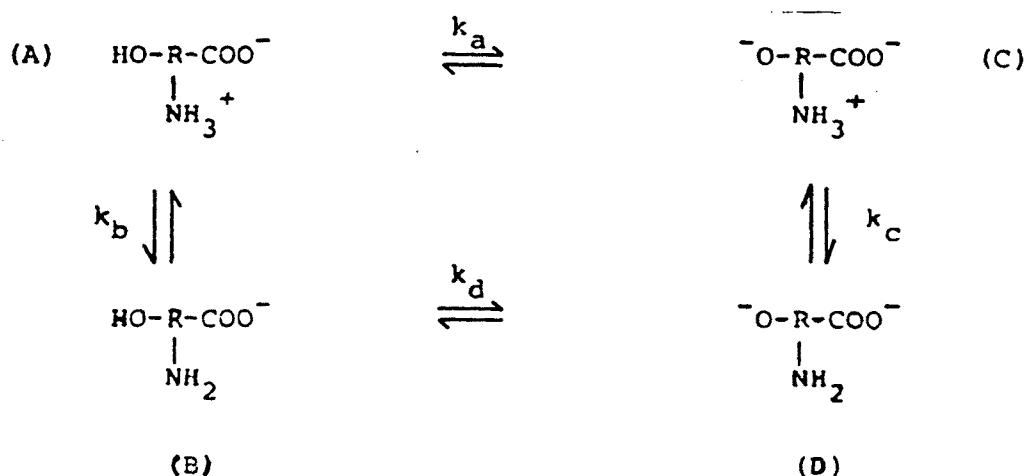


Figura n° 21 .

Constantes	23°C	35°C
$pk_1$	2,63	2,61
$pk_2$	7,55	7,30
$pk_3$	9,64	9,45
$pk_a$	8,70	8,51
$pk_b$	7,58	7,33
$pk_c$	8,49	8,24
$pk_d$	9,61	9,42

Cuadro nº 95: Ctes. microscópicas y macroscópicas, expresadas como  $pk$ , de amoxicilina en agua con una fuerza iónica de 1,0 a 23°C y 35°C.

Donde  $K_1$ ,  $K_2$ ,  $K_3$ , son las constantes macroscópicas de ionización, determinadas por potenciometría y  $k_a$ ,  $k_b$ ,  $k_c$  y  $k_d$ , son las constantes microscópicas de ionización, determinadas mediante electrodo de vidrio. La determinación de las constantes microscópicas ha demostrado que la basicidad del grupo amino aumenta fuertemente cuando el grupo hidróxilo fenólico se halla ionizado (caso de las sales sódicas). La acetilación o cualquier reacción que bloquee el grupo amino, hace aumentar la reactividad del anillo de betalactama, haciéndolo menos estable.

Debido a que las diversas formas iónicas de la amoxicilina poseen diferentes reactividad química, es importante conocer la concentración de cada posible estado iónico a un determinado pH (al pH de nuestro estudio, las formas que predominan son la B y D) y la basicidad de los grupos amino de las cadenas late-

rales y fenólico de cada especie iónica ( Cuadros nº 95 y 97 ) .

El predominio de una u otra vía de degradación, hidrólisis o polimerización, cuadro nº 96 , depende de la concentración %P/V de amoxicilina presente en la solución.

Amoxicilina trihidrato conc. M		pH 8,60		pH 9,20		pH 10,00	
		Hi	Di	Hi	Di	Hi	Di
(% P/V)							
0,477	(20)	7	93	10	90	9	91
0,238	(10)	13	87	21	79	24	76
0,119	(5)	24	76	38	62	51	49
0,048	(2)	46	54	63	37	79	21
0,024	(1)	64	36	78	22	91	9

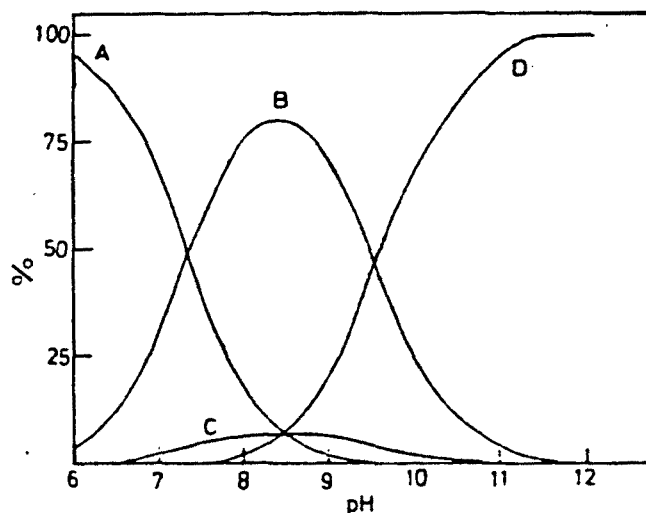
Cuadro nº 96 : Porcentaje de hidrólisis (Hi) y dimerización (Di) de degradación de amoxicilina trihidrato en solución acuosa, en función del pH y de la concentración (a 35°C;  $\mu = 1.0$ ).

Como se observa en el cuadro nº 96 , a las concentraciones y pH de nuestro estudio experimental, predomina la polimerización.

El incremento de basicidad del  $-NH_2$  lateral favorece la polimerización, siempre por efecto catalítico de los iones hidró-

xilo fenólicos, ya que la formación del dímero implica la aminólisis del núcleo betalactámico de una molécula por el grupo no protonado de otra. Ello se da cuando, como en nuestro caso debido al pH de trabajo, predominan las especies iónicas B y D.

El porqué de velocidad de dimerización de la amoxicilina es más alta que la de la ampicilina, se debe a que aquella sufre además dos tipos de degradación catalítica, una catalizada por iones hidróxilo y otra por iones hidróxilo fenólicos. (140, 141).



Cuadro nº 97: Concentraciones relativas de las cuatro formas iónicas de la amoxicilina a diferentes pH.

La reactividad del núcleo beta lactama de la amoxicilina es independiente, en las reacciones nucleofílicas, de la forma iónica en que esté el grupo amino lateral o los grupos fenólicos.

El mecanismo de la reacción de polimerización de la amoxicilina consiste en un ataque nucleofílico del grupo  $\text{-NH}_2$  de la cadena lateral de una molécula de penicilina sobre el carbonilo del anillo betalactámico de otra, formandose un dímero. La polimerización puede progresar actuando el  $\text{-NH}_2$  de una nueva molécula sobre el anillo betalactámico del dímero y así sucesivamente. (Fig. nº 22 )

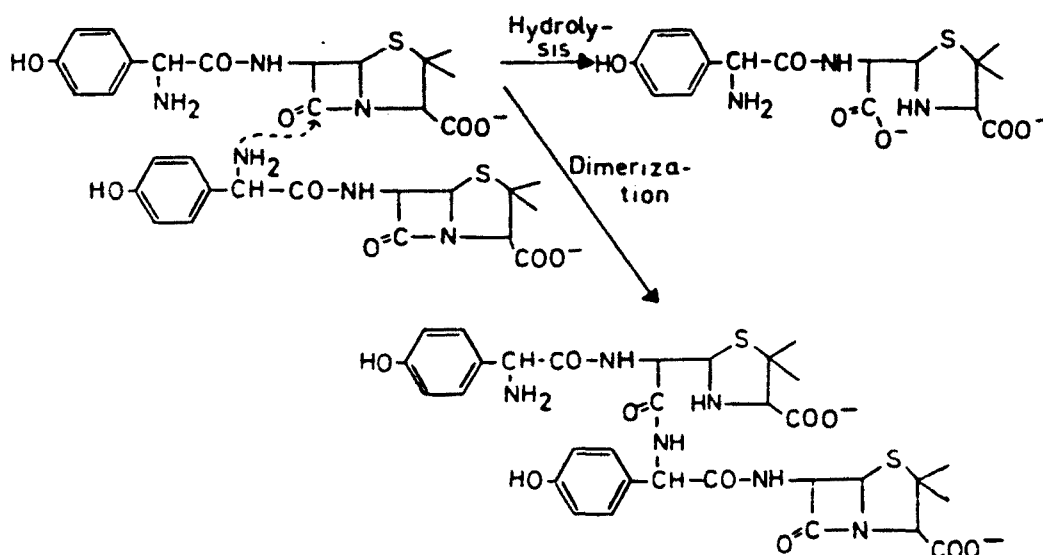


Figura nº 22 .

Hasta ahora se han aislado un dímero, un trímero y un tetrámero (107, 113).

Recientemente se han publicado varios trabajos sobre aislamiento y determinación de estructuras de polímeros de amoxicilina, basado unos en la determinación de su  $P_m$ , mediante cromatografía preparativa y otros por medio de CLAR (130, 107, 142, 143, 144, 145, 146).

## 22.2 Síntesis del ácido amoxipeniciloico:

La obtención del ácido amoxipeniciloico se ha realizado basándonos en un método descrito anteriormente por Munro et al.(147).

Para ello se suspenden 50,0 g de amoxicilina trihidrato en 500 ml de agua destilada, mediante agitación magnética a temperatura ambiente. A esta suspensión se añade cantidad suficiente de OHNa 10 N para mantener el pH a  $12,0 \pm 0,4$  durante 1,5 horas, hasta que la hidrólisis sea completa.

Se filtra la solución bajo vacío con filtro UTIPOR de 47 mm  $\emptyset$  y  $0,45 \mu\text{m}$ . Se recoge el filtrado y se enrasa hasta 1 litro con agua destilada, ajustando el pH a 7,0 con HCl 5 M. A esta solución se le añade lentamente bajo agitación rápida 1.000 ml de isopropanol, cristalizando el ácido amoxipeniciloico, en nevera a  $4^{\circ}\text{C}$ .

Se filtra, con el tipo de filtro anterior, lavando el precipitado con una mezcla fría de isopropanol: agua destilada (2:1). Posteriormente se deseca el producto obtenido con pentóxido de fósforo. Se obtiene finalmente 23,5 g de la sal sódica del ácido amoxipeniciloico.

### 22.2.1 Caracterización del producto obtenido:

El producto se analiza por IR, CCF y CLAR, concordando nuestros resultados con los datos proporcionados por la bibliografía.



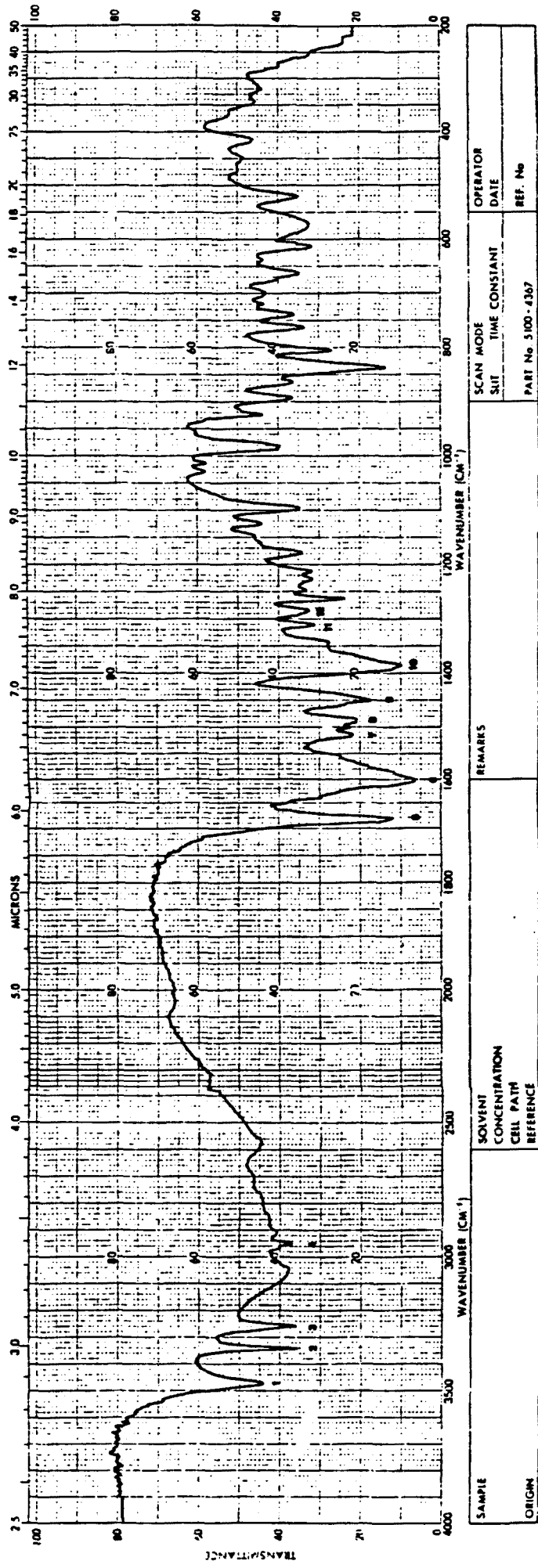
### 22.2.1.1 Identificación por espectrofotometría infrarroja (IR):

Comparando el espectro IR del producto obtenido, gráfica n° 66, con el Munro et al. se confirma que el producto sintetizado es la sal sódica del ácido amoxicililoico.

La consecuencia principal de la hidrólisis alcalina de la amoxicilina sódica se caracteriza, como es sabido, por la rotura del anillo betalactámico, lo que conlleva la presencia de una nueva función ácida. Observando el espectro de la gráfica n° 66 vemos que desaparece la banda correspondiente al  $\sqrt{C=O}$  lactámico a  $1775 \text{ cm}^{-1}$ .

Las bandas principales del espectro de la amoxicilina sódica, gráfica n° 55, aparecen todas excepto la lactámica. No obstante, el espectro de la sal sódica del ácido amoxicililoico tiene las siguientes características:

1. Las bandas 1, 2 y 3, corresponden a los  $\sqrt{O-H}$  libres y a los  $\sqrt{O-H}$  que forman puentes de hidrógeno, ya que aumenta el n° de grupos hidróxilo en la molécula.
2. A  $1510 \text{ cm}^{-1}$ , aparece una banda (n° 7) correspondiente a la presencia de la nueva función ácida  $\sqrt{C=O}$ , a consecuencia de la hidrólisis de la función betalactámica.
3. La banda n° 10, correspondiente a  $\delta O-H$  en el espectro de la amoxicilina sódica, se transforma en doblete en el espectro del ácido amoxicililoico, bandas n° 11 y 12, debido al aumento del n° de grupos hidróxilo.



SAMPLE	SOLVENT	CONCENTRATION	CELL PATH	REFERENCE	REMARKS	SCAN MODE	OPERATOR
						SPLIT	DATE
ORIGIN						TIME CONSTANT	REF. No
						PART No 3100-4367	

Gráfica n.º 66 : Espectro infrarrojo del ácido amoxicilico.

#### 22.2.1.2 CCF:

El Rf hallado por nosotros, aplicando la técnica de Munro et al. es de 0,31 (media de tres análisis).

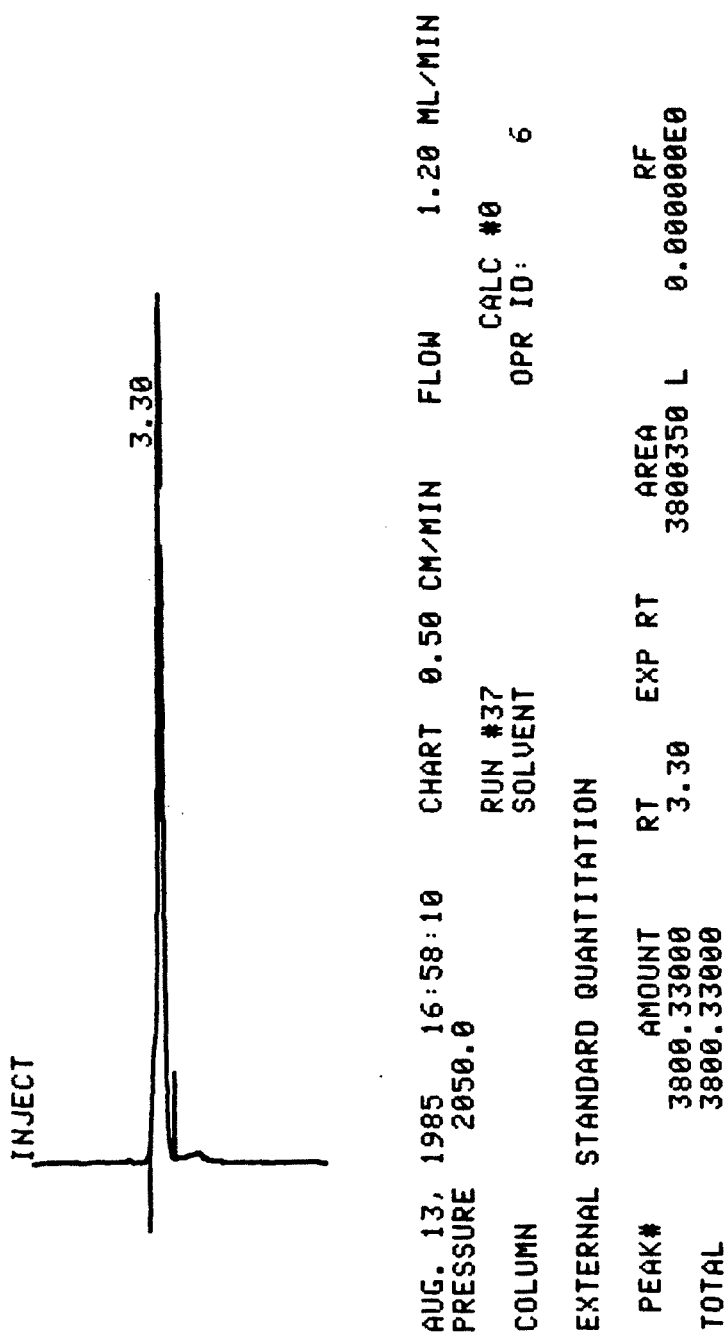
#### 22.2.1.3 CLAR:

Hemos inyectado 20  $\mu$ l y 10  $\mu$ l, respectivamente, de una muestra al 0,1% p/V de ácido amoxicipéniciloico, preparada según nuestro método de CLAR, con el fin de determinar su tiempo de retención resultando ser de  $3,30 \pm 1\%$  minutos aproximadamente (gráfica nº 67).

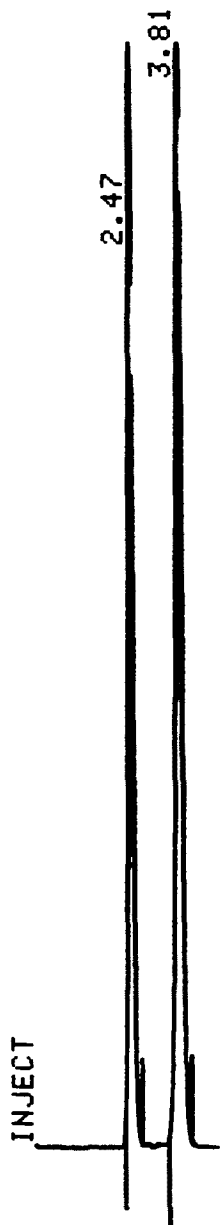
Para identificar su pico en el cromatograma de una solución que contenga pOH y amoxicilina B.P., se preparan dos soluciones según nuestro método CLAR; una contiene, (solución A), ambos estándares al 0,1% P/V, respectivamente, y otra igual más un 0,001 % P/V de ácido amoxicipéniciloico (Solución B), se inyectan 20  $\mu$ l de cada una, gráficas nº 68 y 69.

Observando el de la solución B, comprobamos que ácido amoxicipéniciloico eluye de igual forma que empleando otros métodos analíticos CLAR (144, 145) más sofisticados, es decir, inmediatamente antes que la amoxicilina, no interfiriendo con los otros picos, mientras que el cromatograma de la solución A no presenta este tercer pico. Además, como hemos visto en el capítulo de estabilidad, este pico de ácido amoxicipéniciloico se incrementa al progresar la degradación de la amoxicilina, de forma similar a como aumentan las S.A.I.

Según Godwin et al., (130), una consecuencia de la hidrólisis



Gráfica n 67 : Ácido amoxicilónico .



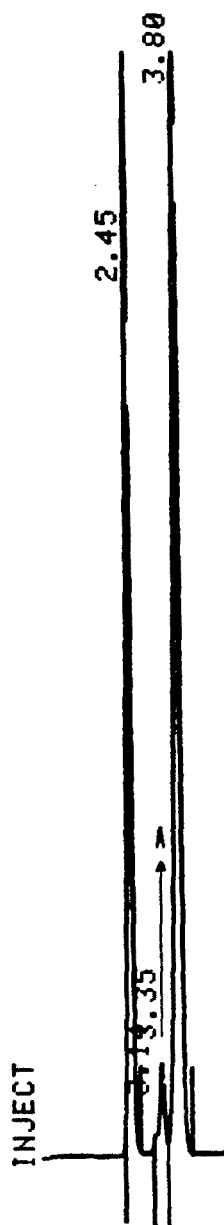
AUG. 13, 1985 11:47:06 CHART 0.50 CM/MIN FLOW 1.20 ML/MIN  
 PRESSURE 2200.0  
 COLUMN RUN #2 CALC #0  
 SOLVENT OPR ID: 6

EXTERNAL STANDARD QUANTITATION

PEAK#	AMOUNT	RT	EXP RT	AREA	RF
	3717.01000	2.47		3817026 L	0.000000E0
	5394.55000	3.81		5394580 L	0.000000E0
TOTAL	9111.56000				

 Waters Associates

Gráfica nº 68 : Solución A.



AUG. 13, 1985 16:46:21 CHART 0.50 CM/MIN FLOW 1.20 ML/MIN  
 PRESSURE 2050.0  
 COLUMN RUN #35 CALC #0  
 SOLVENT OPR ID: 6

## EXTERNAL STANDARD QUANTITATION

PEAK#	AMOUNT	RT	EXP RT	AREA	L	RF
	3620.00000	2.45		3620018	L	0.000000E0
	65.53900	3.14		65539	F	0.000000E0
	363.25700	3.35		363257	F	0.000000E0
	5248.96000	3.80		5248986	L	0.000000E0
TOTAL	9296.76000					

Gráfica n° 69 : Solución B . El pico A corresponde al ácido amoxicilofico .

alcalina de la amoxicilina, es la formación de tres centros asimétricos en el ácido amoxipeniciloico ( figura nº 18 ). Por lo que teóricamente, este puede existir bajo una de las cuatro formas esteroisómeras posibles, designadas como  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  (A, B, C y D en la fig. nº 19). Pero en la práctica, el ácido amoxipeniciloico en los primeros momentos de la degradación de la amoxicilina se halla exclusivamente bajo la forma  $\beta$ , pero con el tiempo y en solución acuosa se va transformando en la forma  $\alpha$ .

Como según el método que hemos empleado para síntesis del ácido amoxipeniciloico sólo se obtiene la forma  $\beta$ , comprobamos mediante la técnica de CLAR para determinar polímeros, que veremos más adelante, la ausencia de forma  $\alpha$  en el ácido amoxipeniciloico sintetizado ( gráfica nº 83 ).

### 22.3 Síntesis de la 2,5 amoxipiperacindiona :

La técnica operativa es la siguiente (139):

Se preparan 50 ml de una solución acuosa de glucosa al 10% P/V, en los que se disuelven 2,5 g de amoxicilina sódica. Esta solución se mantiene a temperatura ambiente (22°C) y a un pH de 9,2<sup>±</sup> 0,2 con OHNa 2 M. Transcurrido este tiempo, se enfría la solución hasta 4°C y se acidifica con HCl 5 M a pH 2,0. Se filtra mediante filtro UTIPOR de 47 mm de  $\varnothing$  y 0,47  $\mu$ m, lavando el precipitado con agua destilada. A continuación se deseca con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. El precipitado seco se recrystaliza con etanol 80%, obteniéndose 0,87 g de 2,5 amoxipiperacindiona.

### 22.3.1 Caracterización:

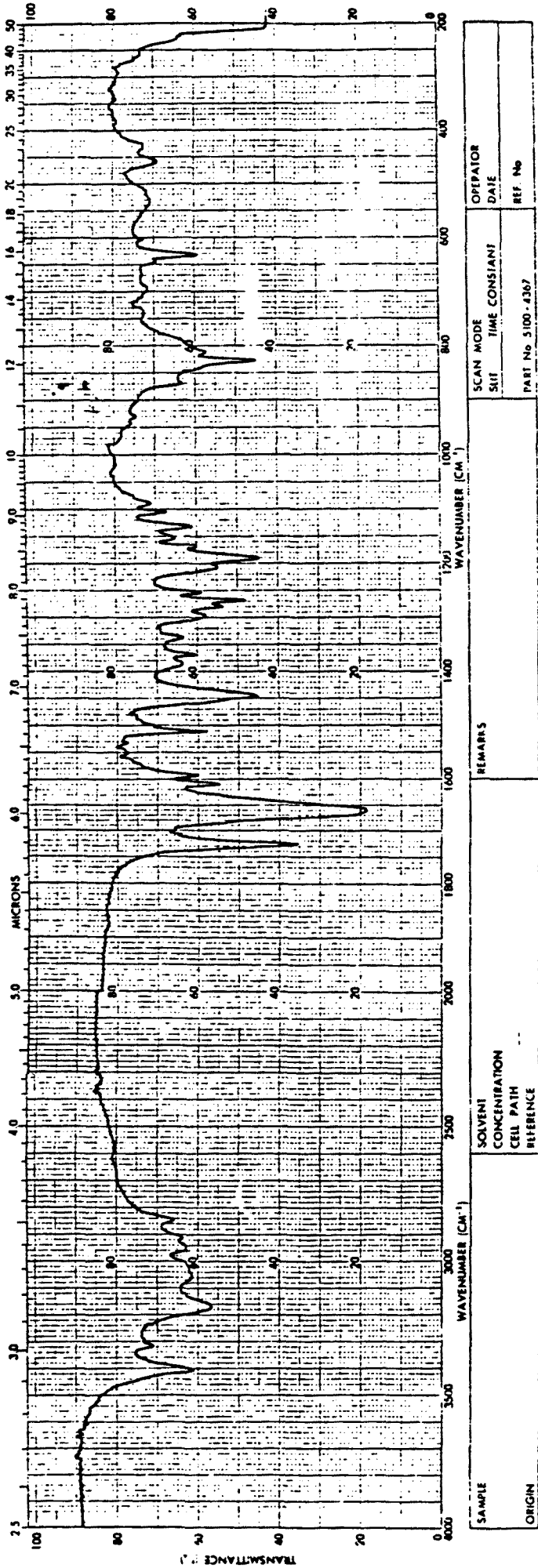
#### 22.3.1.1 Identificación por espectrofotometría infrarroja (IR):

El IR obtenido por nosotros, en pastilla de KBr, gráfica nº 70 , es similar al descrito por Roets et al., (148) para el derivado 2,5 piperacindiona obtenido por descomposición espontánea de la 6 - epi - ampicilina en solución acuosa a pH 7, y al de Roets et al, (144), caracterizándose por presentar bandas a :  
3420, 3200-3950, 1735, 1660, 1610, 1595, 1518, 1450, 1270, 1193,  
830  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>).

#### 22.3.1.2 Punto de fusión:

Determinado por el método del tubo capilar con el aparato Büchi, hemos observado que alrededor de 218°C se descompone. Coincidiendo con el obtenido por Roets et al. (148).





Gráfica nº 70: Espectro infrarrojo de la 2,5 amoxipiperacindiona.

#### 22.4 Identificación de los productos de degradación de la amoxicilina sódica por Cromatografía por Capa Fina (CCF):

Como complemento a nuestro estudio experimental, se han intentado separar los productos de degradación de la amoxicilina sódica mediante CCF. Para ello se han empleado varios métodos descritos en la bibliografía, para determinar cual proporcionaba la adecuada separación.

El método de Munro et al., (147) para determinar el ácido amoxicipeniloico, es lento y poco sensible para la amoxicilina. El de Canals & Calderó (149), ya sea empleando como reveladores, cámara de yodo o reactivo arsenowolibdico, no nos ha dado buenos resultados, ya que incluso utilizando amoxicilina trihidrato B. P., esta da el mismo número de manchas que una amoxicilina sódica degradada. Las manchas forman una cola azulada desde el punto de aplicación, del mismo tipo que la hallada por Birner (150) al identificar los ácidos fenoximetilpeniciloico y fenoxietilpeniciloico en líquidos biológicos, en un sistema de acetona: ácido acético (19:1) y utilizando como revelador una solución de yodo y almidón. Ello nos hace suponer que, la amoxicilina B.P. se degrada mientras se desarrolla la cromatoplaca, debido quizás al pH de la fase móvil.

El método de Larsen et al., (151), es el más rápido de los estudiados, las manchas migran mucho, pero no es suficientemente sensible para los productos de degradación de la amoxicilina sódica.

La metodología que nos ha proporcionado una separación nítida y rápida, es la recomendada por la British Pharmacopoeia add. 1982 (110). La técnica que hemos empleado es la siguiente:

Impregnar por pulverización la cromatoplaca, DC - Fertigplatten Kieselgel - 60 de 20 x 20 cm y 0,25 mm de espesor, con una solución al 0,1 % p/v de acetato disódico que contiene un 5% p/v de solución de fosfato monosódico. Se seca la placa al aire durante diez minutos y a continuación una hora a 105°C en estufa. Se deja enfriar, sembrando a continuación.

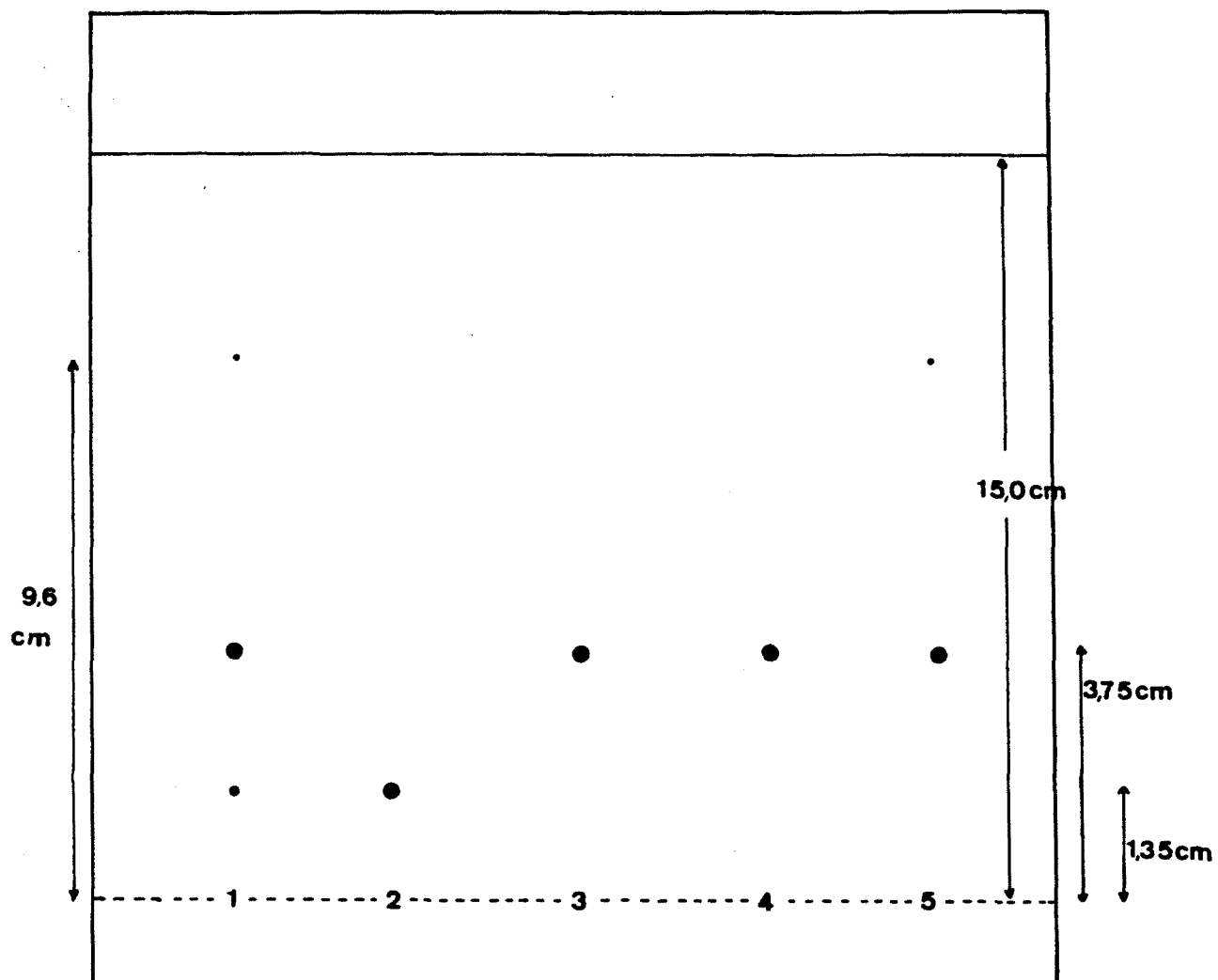
Las muestras se preparan al 0,2% p/v en una solución de tampón de fosfatos pH 7. Volumen de siembra: 1  $\mu$ l.

La fase móvil consta de acetato de butilo: butanol: ácido acético glacial: solución de edetato sódico al 0,1 % p/v que contiene un 5% p/v de una solución de fosfato monosódico, (10:1:6:2).

Después de desarrollar la cromatoplaca, tiempo de desarrollo tres horas veinticinco minutos, se deja evaporar la fase móvil y se seca a 105 °C en estufa durante 15 minutos. Para revelar la cromatoplaca se pulveriza con una solución mucílago de almidón: ácido acético glacial: solución al 1% p/v de yodo con un 4% p/v de yoduro potásico, (100 : 6 : 2).

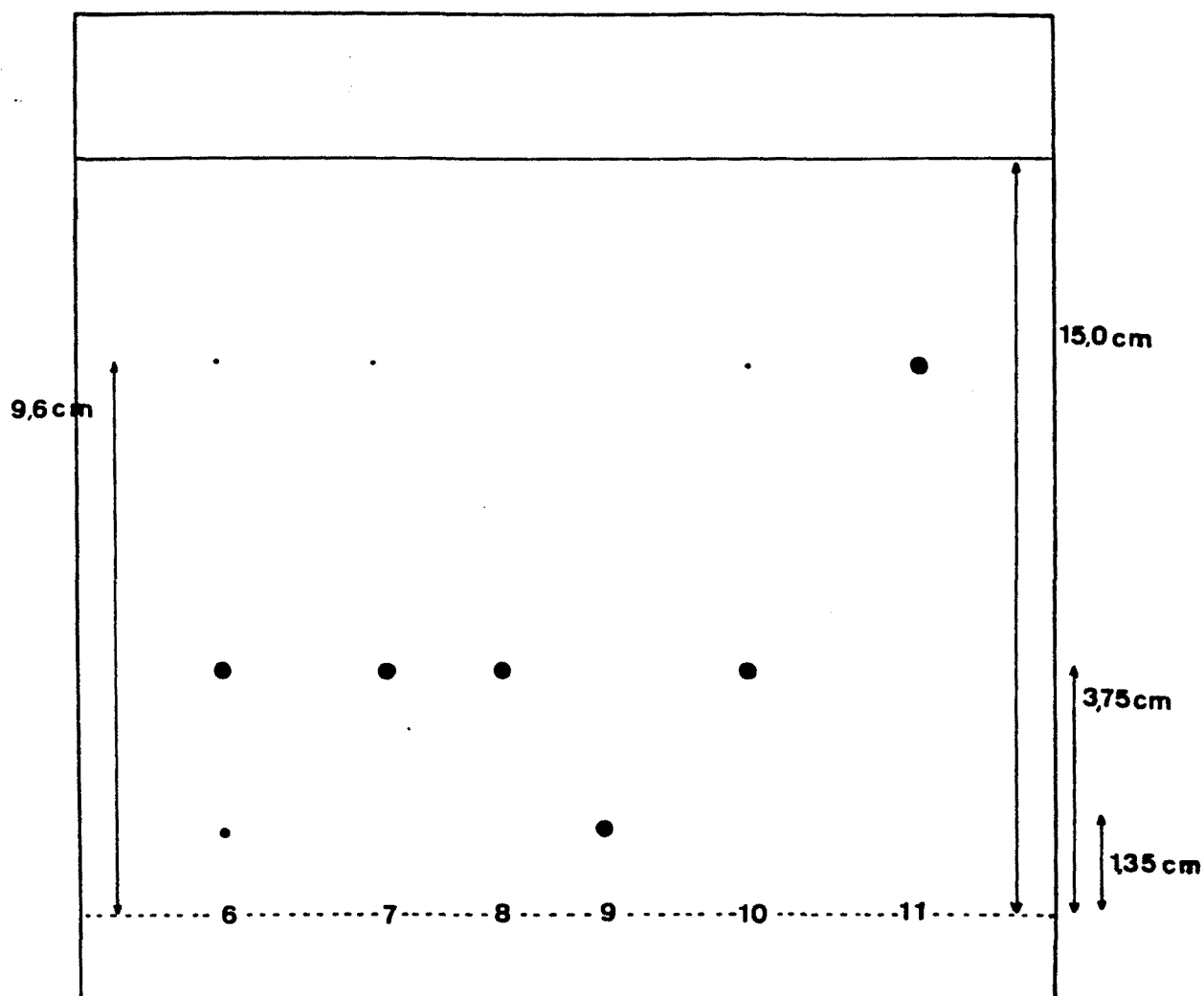
Muestras:

- . Amoxicilina trihidrato standard B.P.
- . Amoxicilina trihidrato comercial empleada durante el estudio
- . Amoxicilina sódica precipitada comercial
- . Amoxicilina sódica precipitada obtenida por nosotros
- . Amoxicilina sódica liofilizada en medio acuoso
- . Amoxicilina sódica liofilizada en medio acuoso degradada a 42°C
- . Amoxicilina sódica liofilizada en medio acuoso-orgánico
- . Acido amoxipeniciloico
- . 2.5 amoxipiperacindiona.



- 1.- Amoxicilina sódica liofilizada en medio acuoso
- 2.- Acido amoxipeniciloico
- 3.- Amoxicilina trihidrato estándar B.P.
- 4.- Amoxicilina trihidrato empleada durante el estudio experimental
- 5.- Amoxicilina precipitada obtenida por nosotros

Cromatoplaca nº 1 .



- 6.- Amoxicilina sódica liofilizada en medio acuoso degradada
- 7.- Amoxicilina sódica liofilizada en medio acuoso-orgánico
- 8.- Amoxicilina trihidrato estándar B.P.
- 9.- Acido amoxipeniciloico
- 10.- Amoxicilina sódica precipitada comercial
- 11.- 2,5 amoxipiperacindiona

Cromatoplace n° 2 .

#### 22.4.1 Conclusiones:

Al observar los resultados (cromatoplasmas nº 1 y 2 ) y comparar los con los obtenidos con las otras metodicas ya comentadas, su ponemos que la mejor separación obtenida con el método de la B.P. add. 1982 (110), puede ser debida a las modificaciones introducidas en la técnica que recomendaba la B.P. 1980, una, es que en la actual técnica, la cromatoplasma sufre un tratamiento previo, se pulveriza con una solución tampón-secuestrante, otra es el cambio de la fase móvil con la consiguiente varia ción de su pH. Todo ello puede evitar la degradación de la amoxici lina durante el desarrollo del cromatograma. Mediante esta téc nica la amoxicilina se separa mejor de una mezcla de penicilina s (152).

Como vemos en los cromatoplasmas nº 1 y 2 , la amoxicilina estandard B.P. produce una sola mancha de 0,35 - 0,4 cm de diámetro, con un Rf de 0,25.

El ácido amoxipeniciloico, eluye poco, queda cerca del origen, con un Rf de 0,09. La 2,5 amoxipiperacindiona, al contrario, eluye mucho, tiene un Rf de 0,64.

La amoxicilina sódica liofilizada, ya sea en medio acuoso o acuoso-orgánico, presenta tres manchas, la principal, de mayor tamaño, de la amoxicilina y otras dos, débiles de menor tamaño, correspondientes a la presencia de ácido amoxipeniciloico, y 2,5 amoxipiperacindiona, respectivamente.

La amoxicilina sódica precipitada comercial presenta estas mismas tres manchas mientras que la amoxicilina precipitada obtenida por nosotros sólo tiene dos, la de amoxicilina, como es lógico y la de 2,5 amoxipiperacindiona, no indica presencia de ácido amoxipeniciloico.

	Rf x 100
Acido amoxipeniciloico	9
Amoxicilina	25
2,5 amoxipiperacindiona	64

Cuadro nº 98 .

Estos Rf obtenidos, cuadro nº 98, son media de tres ensayos.

### 23. Prospección cualitativa de algunas amoxicilinas sódicas del mercado:

A título ilustrativo, hemos considerado interesante la comparación de los perfiles cromatográficos de las amoxicilinas sódicas objeto del presente trabajo y algunas comerciales a fin de tener una constancia cualitativa de su semejanza, y las impurezas que presentan así como la posible presencia de formas polimerizadas. Para ello se han empleado dos métodos de CLAR recientemente aparecidos en la bibliografía, el de De Angeli et al. (107) y el de De Pourcq et al. (145), para observar cual proporciona una mejor separación. Los aparatos utilizados nos han sido cedidos gentilmente por los Laboratorios del Dr. Esteve S.A.

#### 23.1. Método De Angeli et al.:

Cromatografo: Detector Mod. 441 Waters  
 2 Bombas Mod. 6000 A Waters  
 Inyector Mod. U6K Waters  
 Control de gradiente automático Mod. 680 Waters  
 Integrador Data Module Mod. 730 Waters

Columna: Spherisorb C<sub>18</sub>, de 10  $\mu$ m (30 cm de longitud, 3,9 mm de ID). En la técnica original, se indica una columna Lichrosorb Rp-8 de 12,5 cm de longitud x 4,6 mm de ID.

Eluyente: Fase A: Agua-tampón fosfatos pH:7, 0,2M-Acetonitrilo (92,5:5:2,5).  
 Fase B: Agua-tampón fosfatos pH: 7,0,2M-Acetonitrilo (70:5:25).



Velocidad papel: 0,5 mm/min

Flujo: 0,85 ml/min

Detección: 254 nm

Temperatura horno: 40°C

Atenuación: 0,05 AUFS (Unidades de fondo de escala)

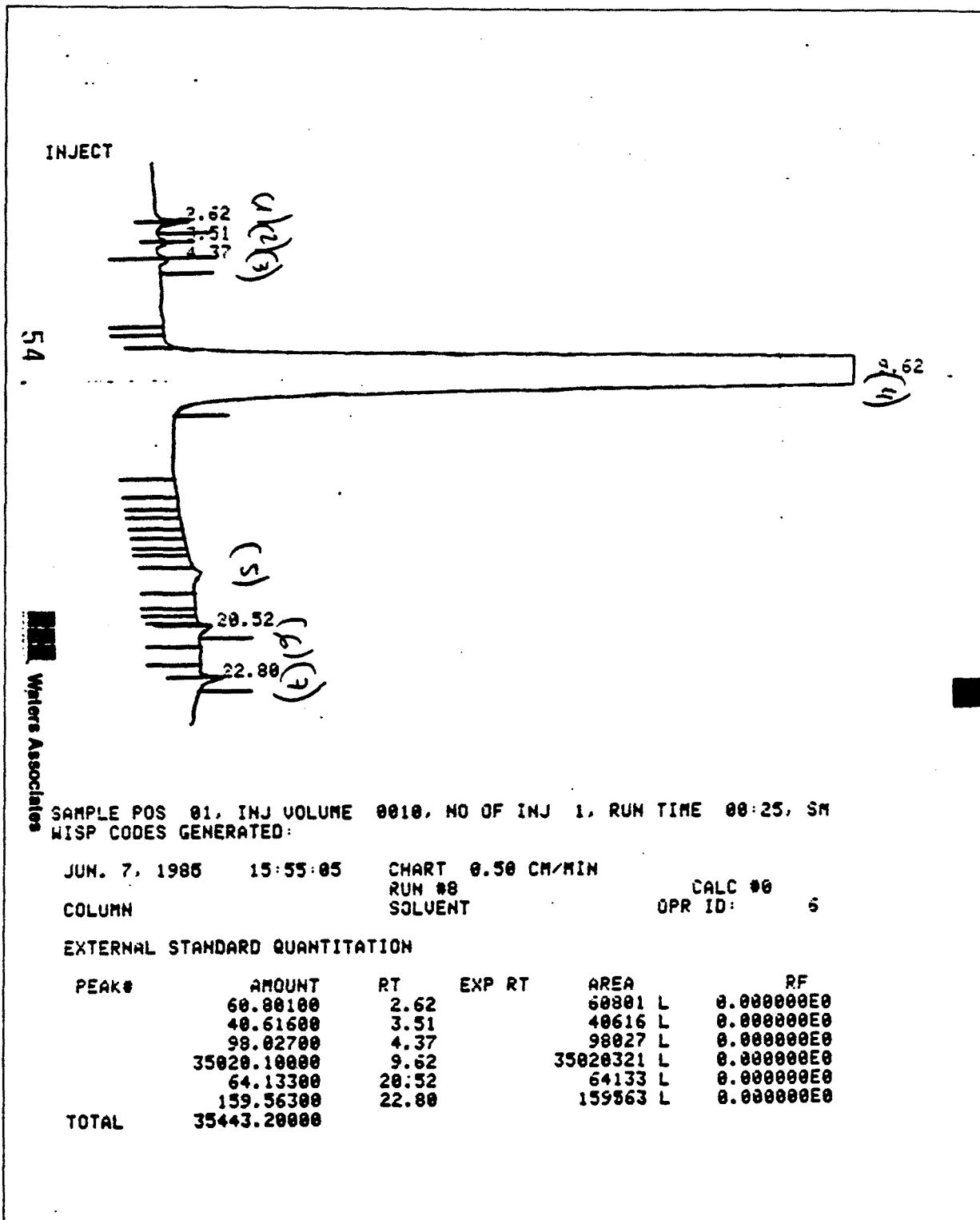
Vol. inyección: 10  $\mu$ l

Concentración de las muestras: 4% en agua

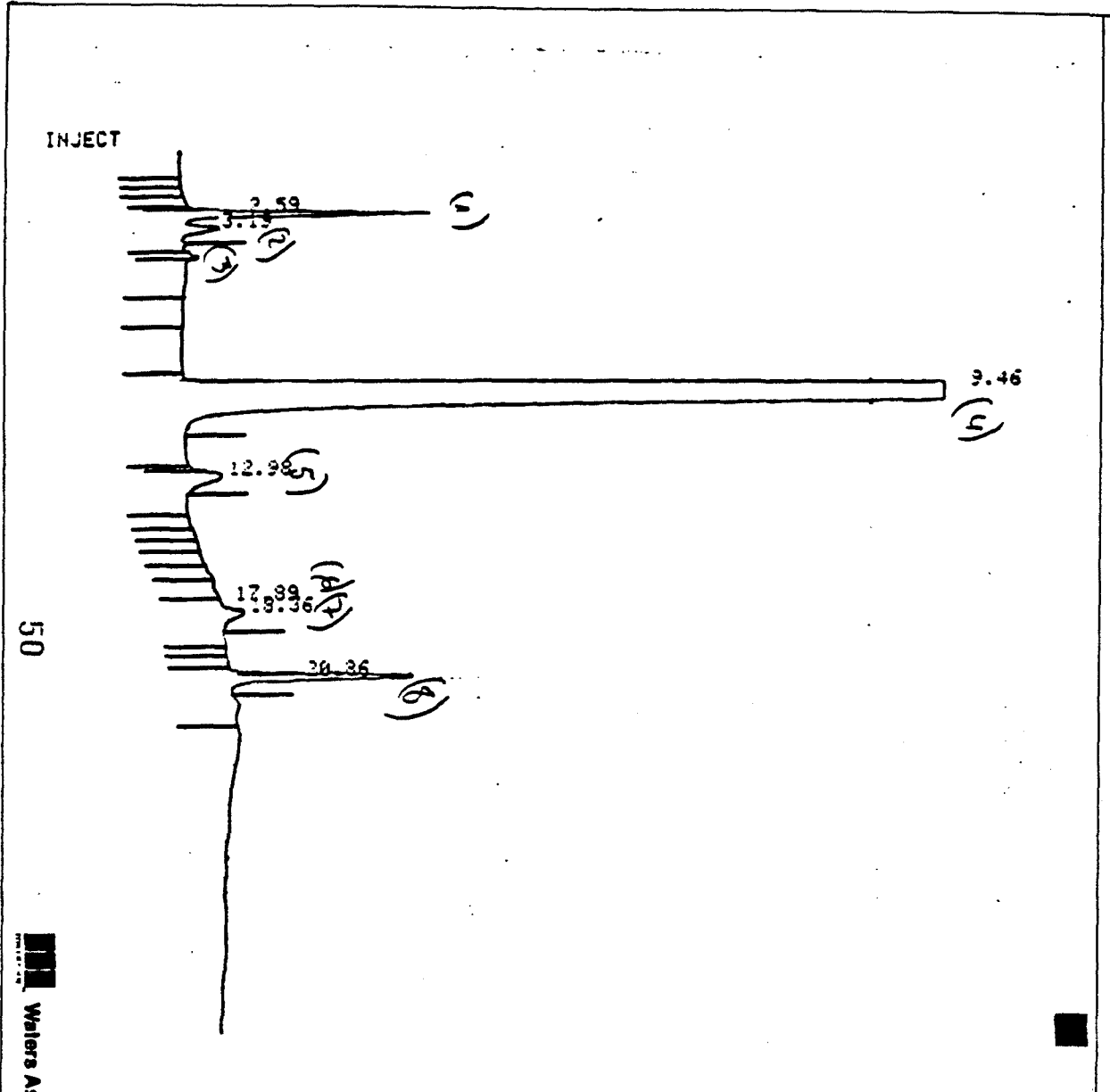
Gradiente:

<u>Tiempo</u>	<u>Fase A</u>	<u>Fase B</u>
Inicial	98 %	2 %
4 min.	98 %	2 %
14 "	70 %	30 %
25 "	70 %	30 %
25,1 "	98 %	2 %

Método de trabajo: Se equilibra la columna con las condiciones iniciales del gradiente. Cuando está equilibrada se inyecta la primera muestra y empieza el programa de gradiente. Una vez terminado el programa, se dejan pasar durante 15 minutos los eluyentes en las condiciones iniciales, para equilibrar de nuevo la columna antes de realizar una nueva inyección.



Gráfica nº 71 : Amoxicilina trihidrato.



Waters Associates

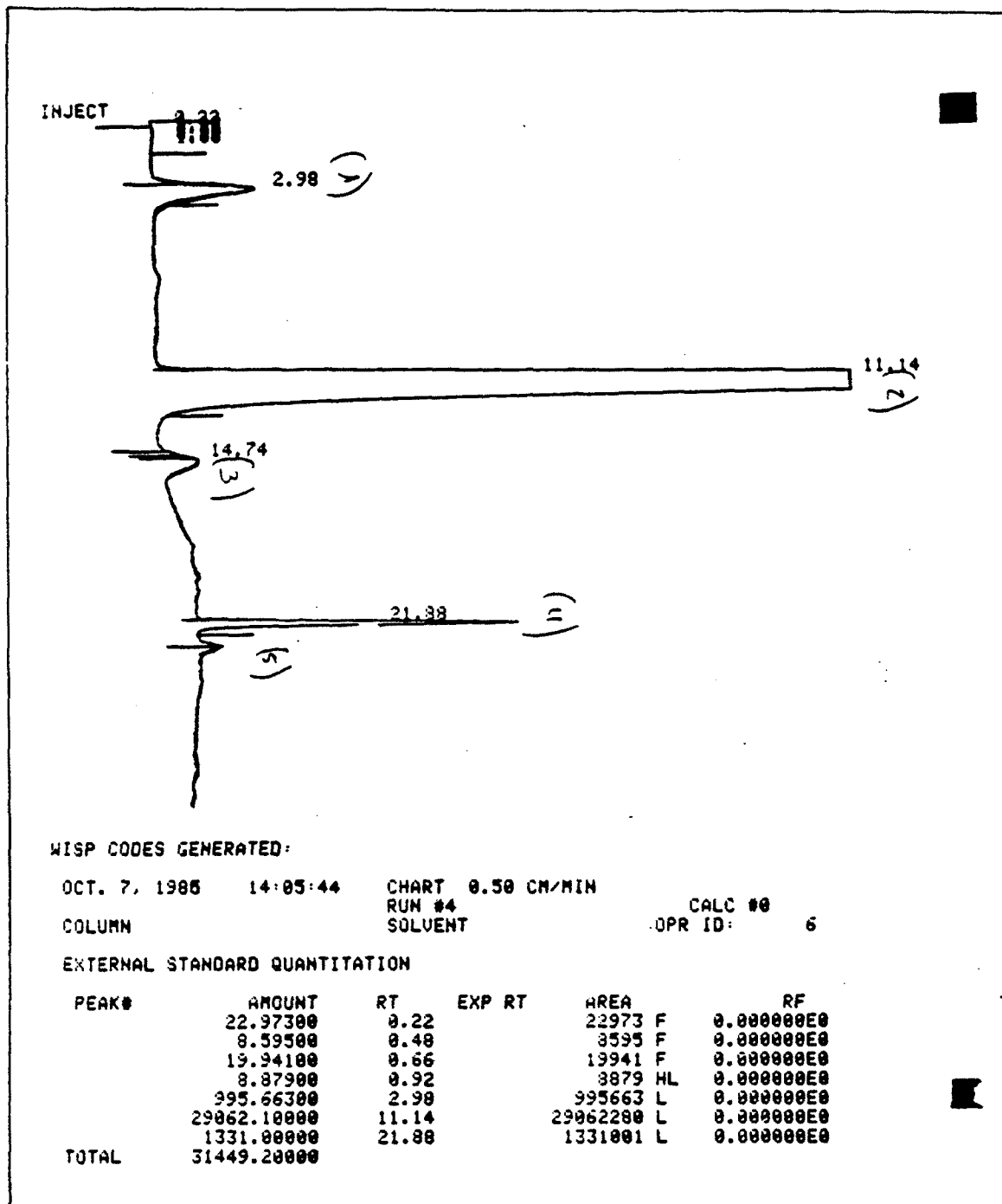
SAMPLE POS 01, INJ VOLUME 0010, NO OF INJ 1, RUN TIME 00:35, SM  
 WISP CODES GENERATED:

JUN. 7, 1986 12:18:56 CHART 0.50 CM/MIN .CALC #0  
 RUN #3  
 COLUMN SOLVENT OPR ID: 6

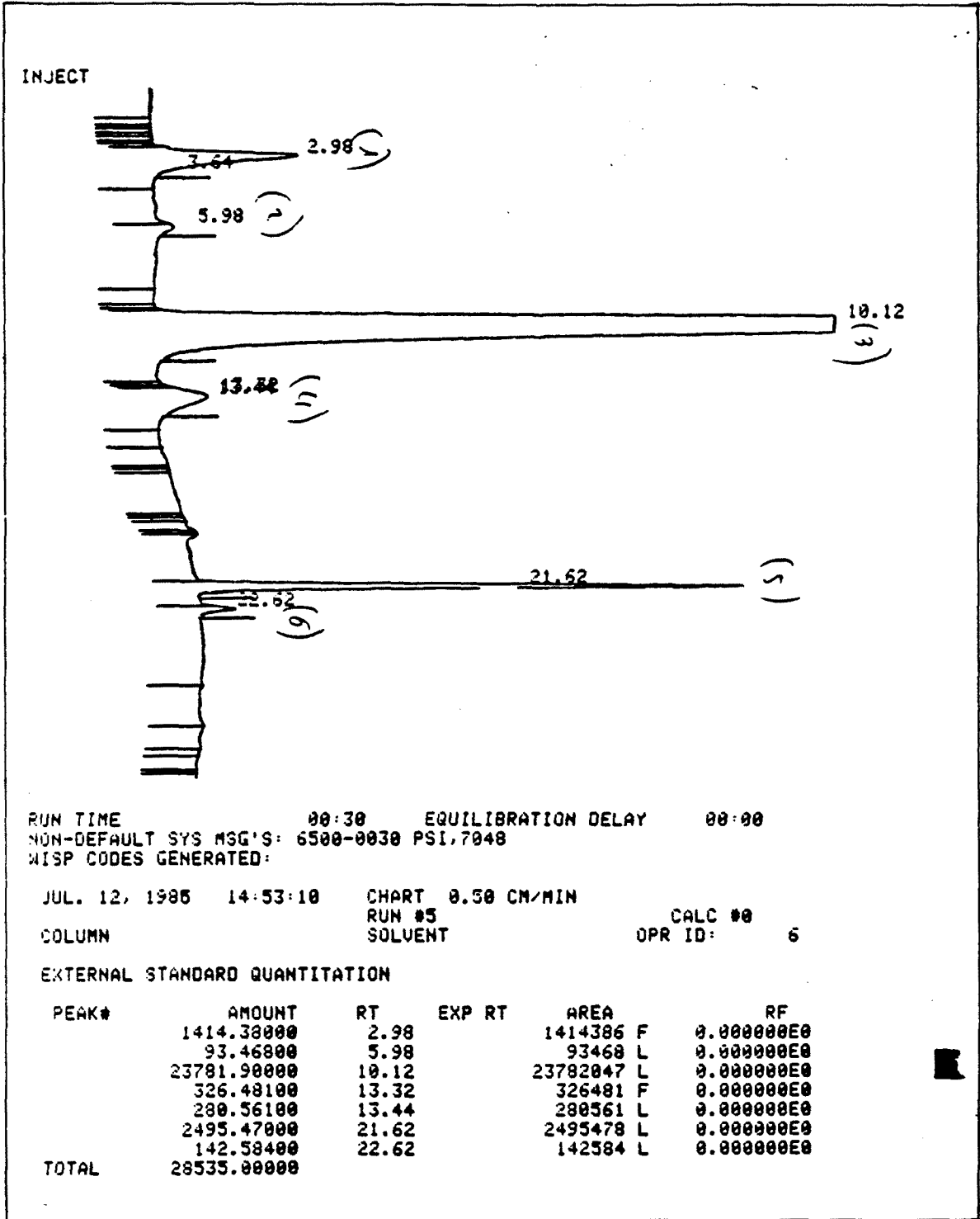
EXTERNAL STANDARD QUANTITATION

PEAK#	AMOUNT	RT	EXP RT	AREA	RF
	840.97400	2.59		840974 F	0.000000E0
	164.06000	3.19		164060 L	0.000000E0
	31236.20000	9.46		31236396 L	0.000000E0
	323.90200	12.98		323902 L	0.000000E0
	59.31600	17.89		69316 F	0.000000E0
	163.42800	18.36		163428 L	0.000000E0
	779.46000	20.36		779460 L	0.000000E0
TOTAL	33577.30000				

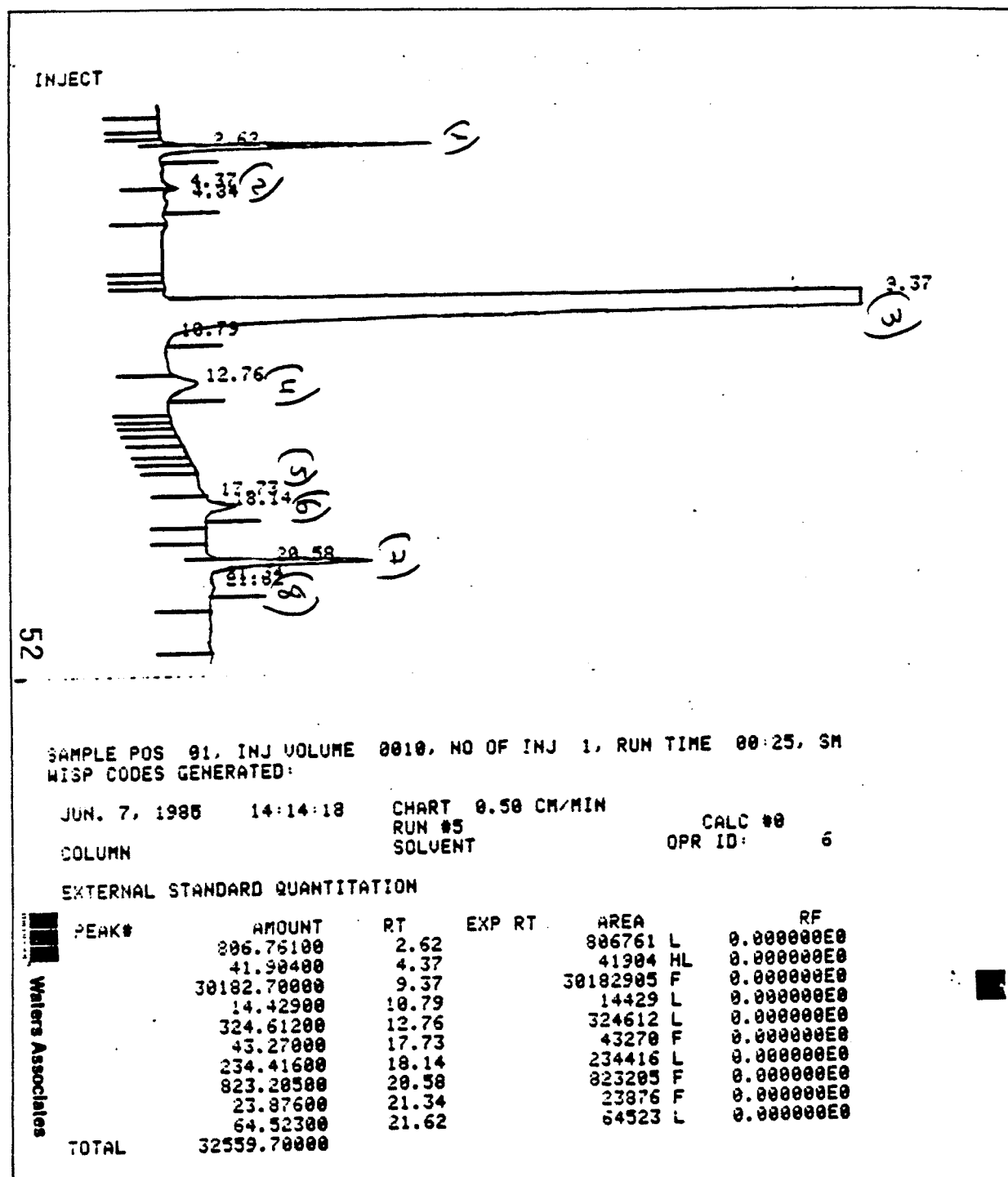
Gráfica nº 72: Amoxicilina sódica (fabricante nº 1).

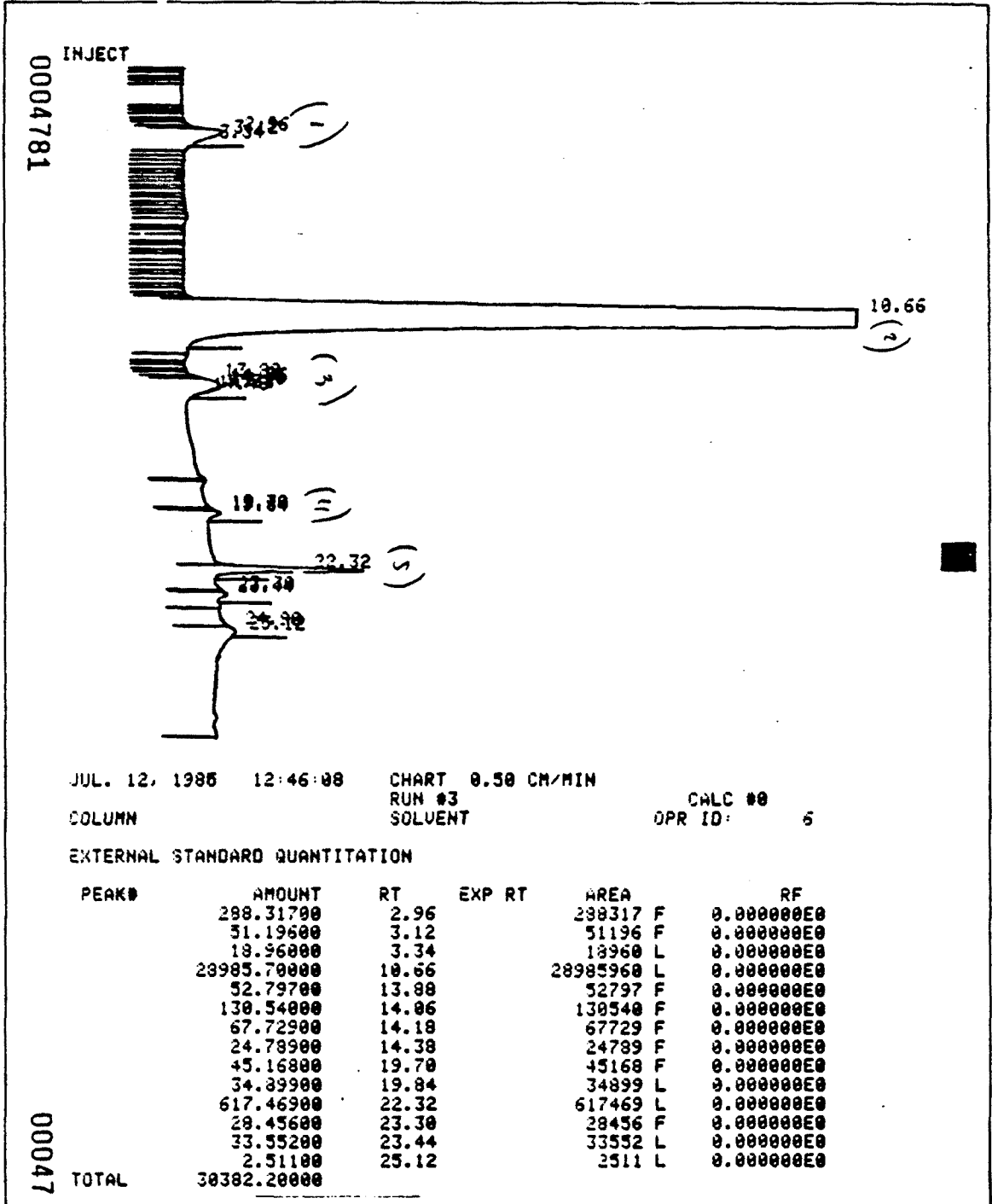


Gráfica nº 73: Amoxicilina sódica ( fabricante nº 2).



Gráfica nº 74 : Amoxicilina sódica lote L<sub>1</sub>.

Gráfica nº75: Amoxicilina sódica lote TE<sub>1</sub>.



Gráfica nº 76 : Amoxicilina sódica precipitada obtenida por nosotros.

### 23.1.1 Resultados:

#### Amoxicilina trihidrato: (gráfica nº 71)

La amoxicilina trihidrato tiene un pico (4) de  $tr=9,62$  min , y su área respecto al total de áreas es del 98,8 %.

Presenta las siguientes impurezas:

(1) tr 2,62 min	- 0,17 %
(2) tr 3,51 "	- 0,114 %
(3) tr 4,37 "	- 0,27 %
(6) tr 20,52 "	- 0,18 %
(7) tr 22,8 "	- 0,45 %

#### Amoxicilina sódica (fabricante nº 1): (gráficas nº 72)

La amoxicilina sódica tiene un pico (4) de  $tr=9,46$  min, y su área respecto al total de áreas es de 92,84%.

Presenta las siguientes impurezas:

(1) tr 2,59 min	- 2,56 %
(2) tr 3,19 "	- 0,46 %
(3) tr 4,33 "	- 0,32 %
(5) tr 12,9 "	- 0,905 %
(6) tr 17,9 "	- 0,15 %
(7) tr 18,36 "	- 0,465 %
(8) tr 20,8 "	- 2,42 %



Amoxicilina sódica (fabricante nº 2): (gráfica nº73)

La amoxicilina sódica tiene un pico (2) de  $tr=11,14$  min y su área respecto al total de áreas es de 92,41%

Presenta las siguientes impurezas:

(1) tr 2,98 min	- 3,16 %
(3) tr 14,7 "	- -
(4) tr 21,8 "	- 4,23 %
(5) tr 23,9 "	- -

Amoxicilina sódica (Lote A<sub>1</sub>): (gráfica nº74)

La amoxicilina sódica tiene un pico (3) de  $tr=10,1$  min, y su área respecto al total de áreas es de 83,34%

Presenta las siguientes impurezas:

(1) tr 2,98 min	- 4,95 %
(2) tr 5,98 "	- 0,32 %
(4) tr 13,5 "	- 2,12 %
(5) tr 21,62 "	- 8,74 %
(6) tr 22,62 "	- 0,50 %

Amoxicilina sódica (Lote TE<sub>1</sub>): (gráfica nº75)

La amoxicilina sódica tiene un pico (3) de  $tr=9,37$  min y su área respecto al total de áreas es de 92,84%.

Presenta las siguientes impurezas:

(1) tr 2,62 min	- 2,63 %
(2) tr 4,37 "	- 0,2 %
(4) tr 12,76 "	- 1,005 %
(5) tr 17,73 "	- 0,18 %
(6) tr 18,1 "	- 0,61 %
(7) tr 20,6 "	- 2,47 %
(8) tr 21,6 "	- 0,073 %

Amoxicilina sódica precipitada (obtenida por nosotros): (gráfica nº 76)

La amoxicilina sódica tiene un pico (2) de  $tr=10,66$  min , y su área respecto al total de áreas es de 95,40 %.

Presenta las siguientes impurezas:

(1) tr 2,96 min	- 0,94 %
(3) tr 14,06 "	- 0,43 %
(4) tr 19,7 "	- 0,26 %
(5) tr 22,32 "	- 2,17 %

Las inyecciones fueron realizadas inmediatamente después de haber disuelto el producto , ya que en solución acuosa , con el tiempo aumentan los productos de degradación .

Se observa que la amoxicilina trihidrato ( gráfica nº 71 ) tiene menos impurezas , tanto en número como en cantidad lo cual es lógico . La amoxicilina sódica obtenida por liofilización ya sea en medio acuoso o acuoso-orgánico ( gráficas nº 74 y 75 ) presenta mayor cantidad de impurezas que la amoxicilina sódica obtenida por precipitación .

Si comparamos las gráficas n 71,72,73,74,75 y 76 con los cromatogramas de De Angeli et al., podemos suponer que el pico que eluye primero corresponde al ácido amoxicipenilóico, el mayor a la amoxicilina y los que eluyen después de este son los productos dimericos y polimericos.

23.2. Método de De POURCQ (145):

Cromatógrafos: -Detector Perkin-Elmer LC 85.

-Bombas Serie 2

-Inyector, Autosamples (Autocontrol) LC600 Perkin-Elmer

-Horno, Perkin-Elmer LC100 (column oven)

-Integrador, Data Station Sigma 15 Perkin-Elmer

Muestras: IS (estandar interno).

100 mg sulfameracina en 1000 ml Fase A

Amoxi Na

250 + 10 ml sol. de IS en 25 ml con Fase A

Condiciones: Vol. Inyección: 20  $\mu$ l

Temp: 27 °C

Flujo: 0,8 ml/min

Gradiente: 0-5 min , 0% de Fase A , a los 38 min. se incrementa en un 2%

/min de Fase A ; a los 38 min

vuelve a 0% de Fase A .

Tiempo de análisis: 45 min

Columna: C<sub>8</sub> de 12,5 cm de 5  $\mu$ m

Presión: 1400 psi

Cubeta: 2,4  $\mu$ l  
 Sensibilidad: 0,08 AUFS (ATTN:3). (Unidades de fondo de escala).  
 $\lambda$ máx: 274 nm  
 Velocidad del papel: 5 mm/min  
 Flush: 20 seg  
 Entre final de inyección y pinchazo, 12 minutos.

### 23.2.1 Resultados:

#### Amoxicilina trihidrato: (gráfica nº 77 )

pico 1	tr	1,50 min	-ácidos amoxipeniciloícos
"	2	tr 3,01 min	-amoxicilina
"	3	tr 28,51 min	-estandar interno

#### Amoxicilina sódica (fabricante nº 1): (gráfica nº 78)

pico 1	tr	1,21 min	-ác. $\alpha$ -amoxipeniciloíco
	2	tr 2,05 "	-ác. $\beta$ - "
"	3	tr 3,49 "	-amoxicilina
"	5	tr 28,12 "	-estandar interno

#### Amoxicilina sódica (fabricante nº 2): (gráfica nº 79)

pico 1	tr	1,15 min	-ác.	$\alpha$ -amoxipeniciloico
" 2	tr	2,04 "	- "	$\beta$ - "
" 3	tr	3,46 "	-	amoxicilina
" 5	tr	28,45 "	-	estandard interno

Amoxicilina sódica (Lote A<sub>1</sub>): (gráfica nº 80)

pico 1	tr	1,17 min	-ác	$\alpha$ -amoxipeniciloico
" 2	tr	2,07 "	- "	$\beta$ - "
" 3	tr	3,49 "	-	amoxicilina
" 6	tr	28,79 "	-	estandard interno

Amoxicilina sódica (lote T<sub>1</sub>): (gráfica nº 81)

pico 1	tr	1,15 min	-ác.	$\alpha$ - amoxipeniciloico
" 2	tr	2,01 "	-ác.	$\beta$ - "
" 3	tr	3,51 "	-	amoxicilina
" 6	tr	28,82 "	-	estandard interno

Amoxicilina sódica precipitada obtenida por nosotros: (gráfica nº 82)

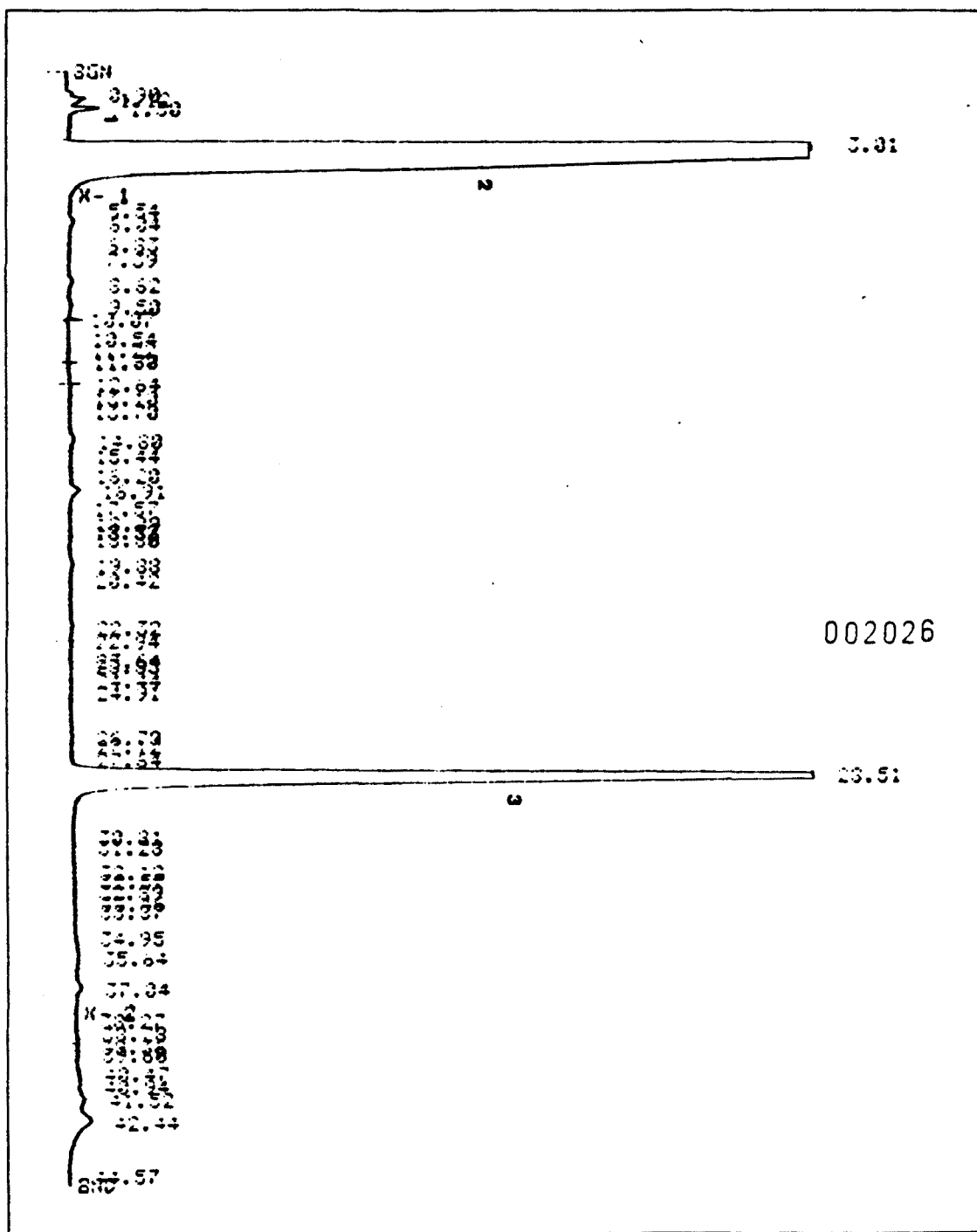
pico 1	tr	1,15 min	-ác.	$\alpha$ - amoxipeniciloico
pico 2	tr	1,50 "	-ác.	$\beta$ - amoxipeniciloico
pico 3	tr	3,51 "	-	amoxicilina
pico 6	tr	28,21 "	-	estandard interno

Como impureza principal de la amoxicilina sódica se ha comprobado la presencia del ácido amoxipeniciloíco, en sus formas  $\alpha$  y  $\beta$ , como se comentó en el apartado de productos de degradación. ( gráfica nº 83 ) .

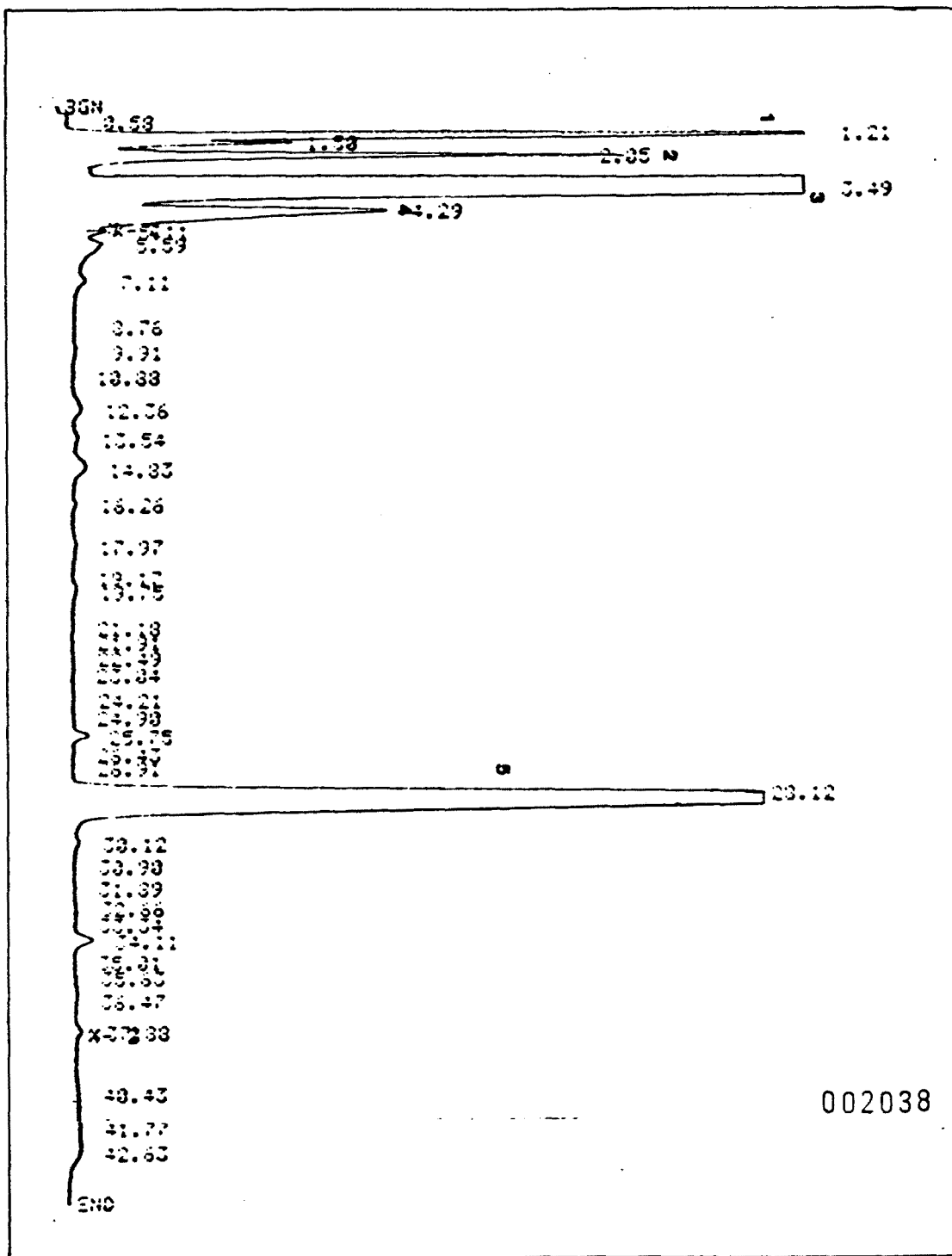
El resto de impurezas coinciden aparentemente con los aparecidos en la bibliografía para los polímeros de amoxicilina sódica (145). De ello suponemos que, el pico nº 4 de las gráficas nº 78 a 82 corresponde a la 2,5 amoxipiperacindiona, y los picos nº 6 y 8 de la gráfica nº 79 y los picos nº 7 y 8 de las restantes gráficas son el dímero y trímero respectivamente.

Los tiempos de retención obtenidos por nosotros son inferiores a los descritos en la bibliografía, pero ello es debido a que nosotros no hemos utilizado precolumna, la longitud de nuestra columna es menor y su relleno tiene un tamaño de partícula es más pequeño.

Este último método proporciona una mejor separación, aunque es más lento que el de De Angeli et al .

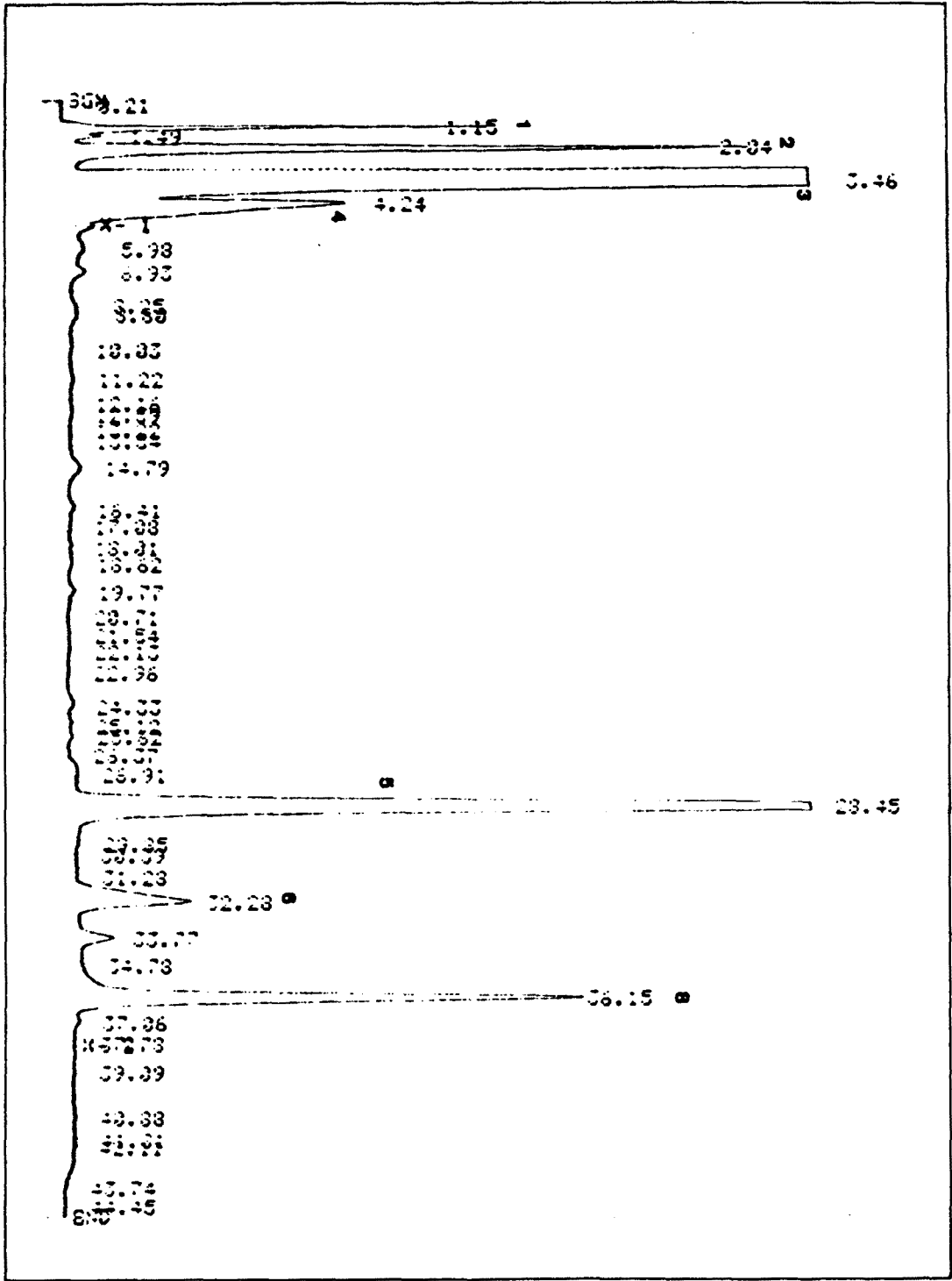


Gráfica nº77: Amoxicilina trihidrato.

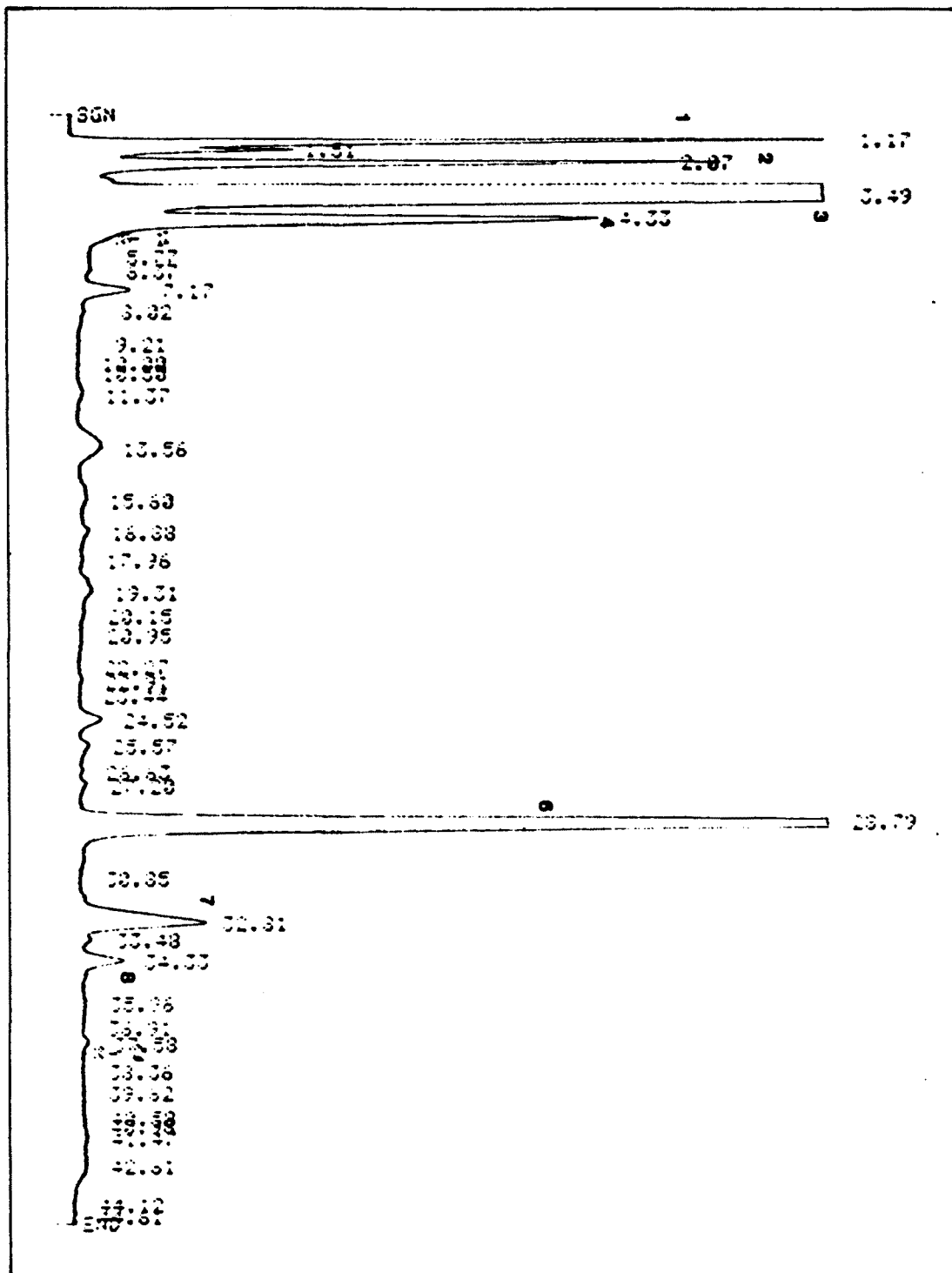


Gráfica nº 78: Amoxicilina sódica (fabricante nº 1 ).

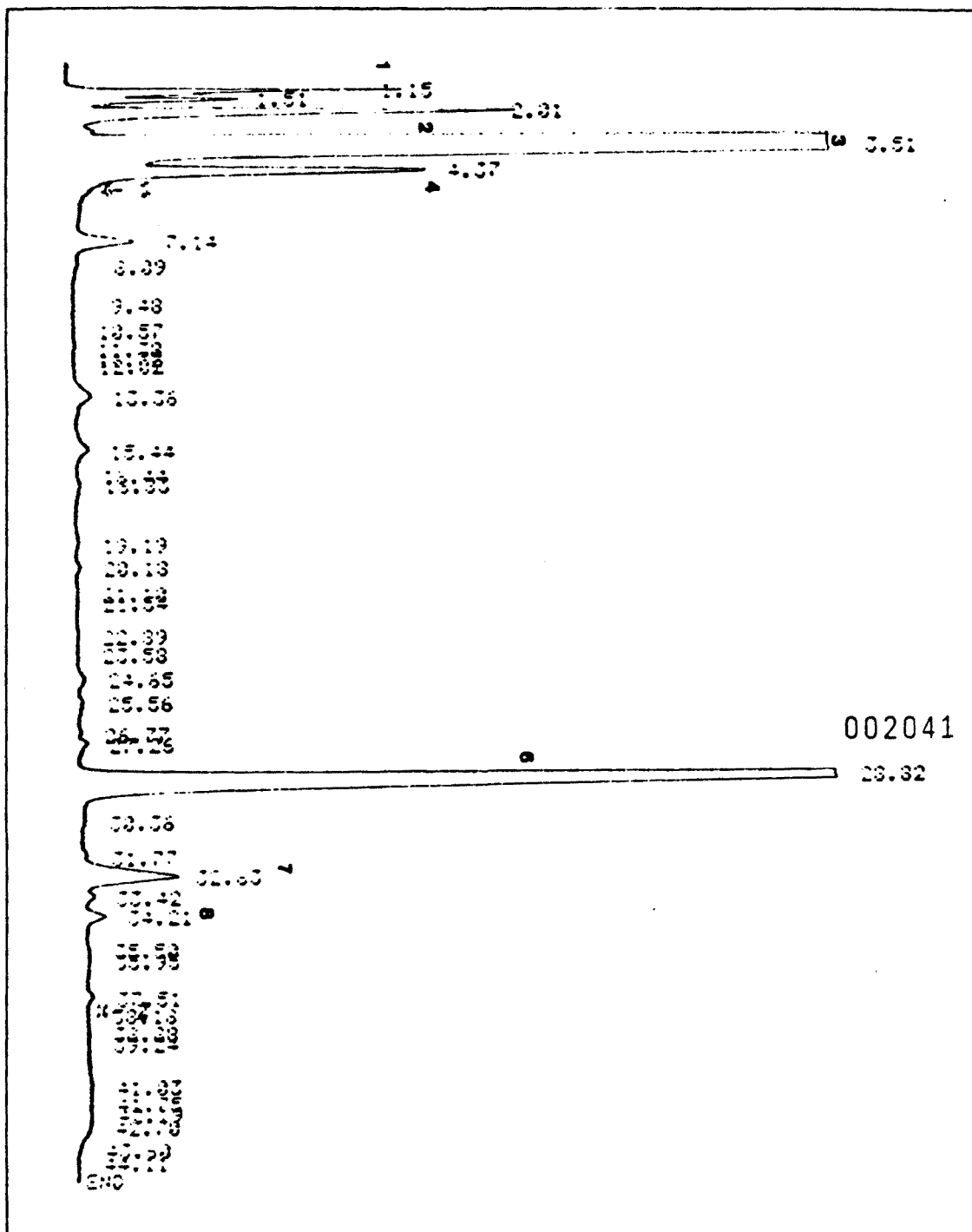




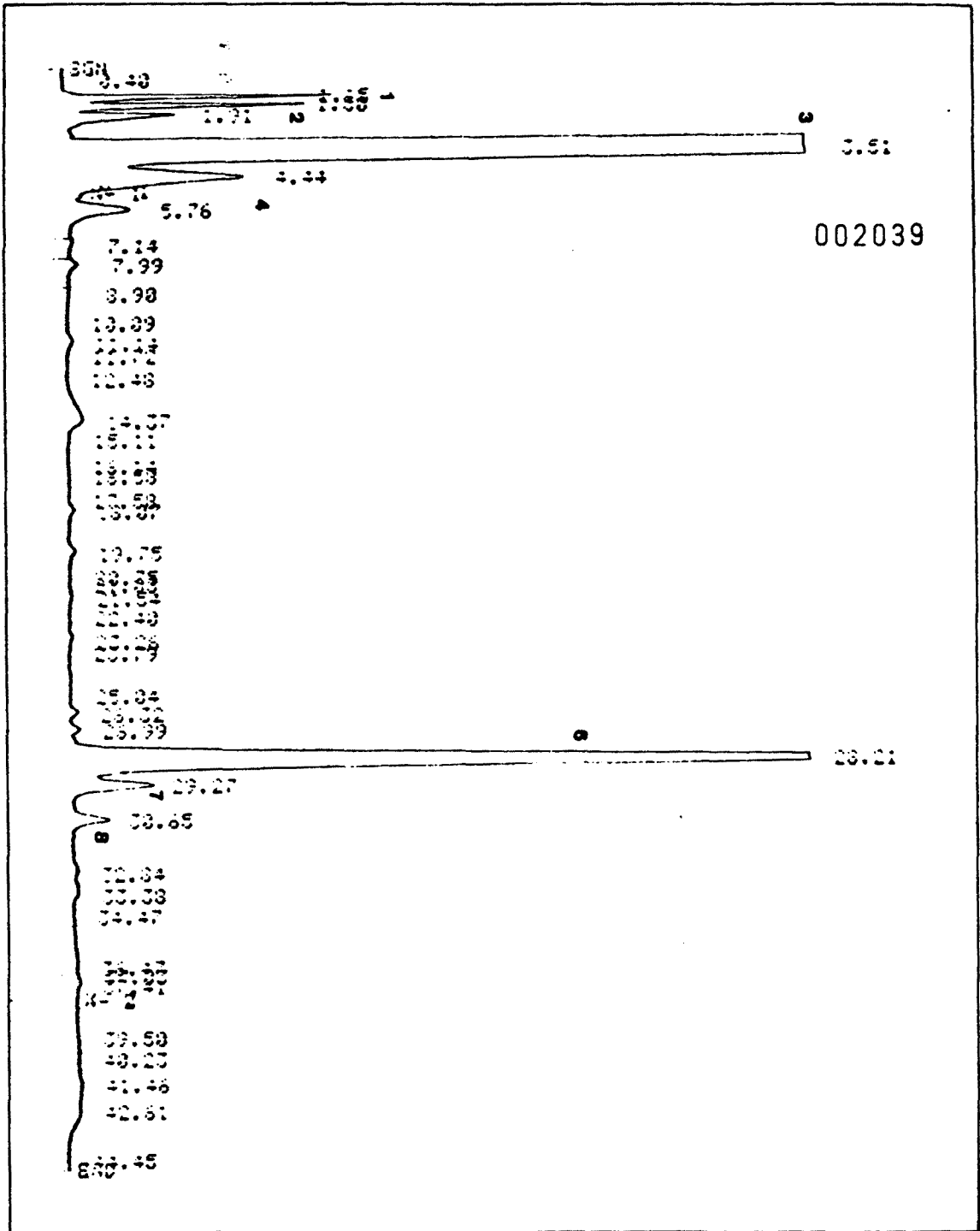
Gráfica nº 79 : Amoxicilina sódica (fabricante nº 2).



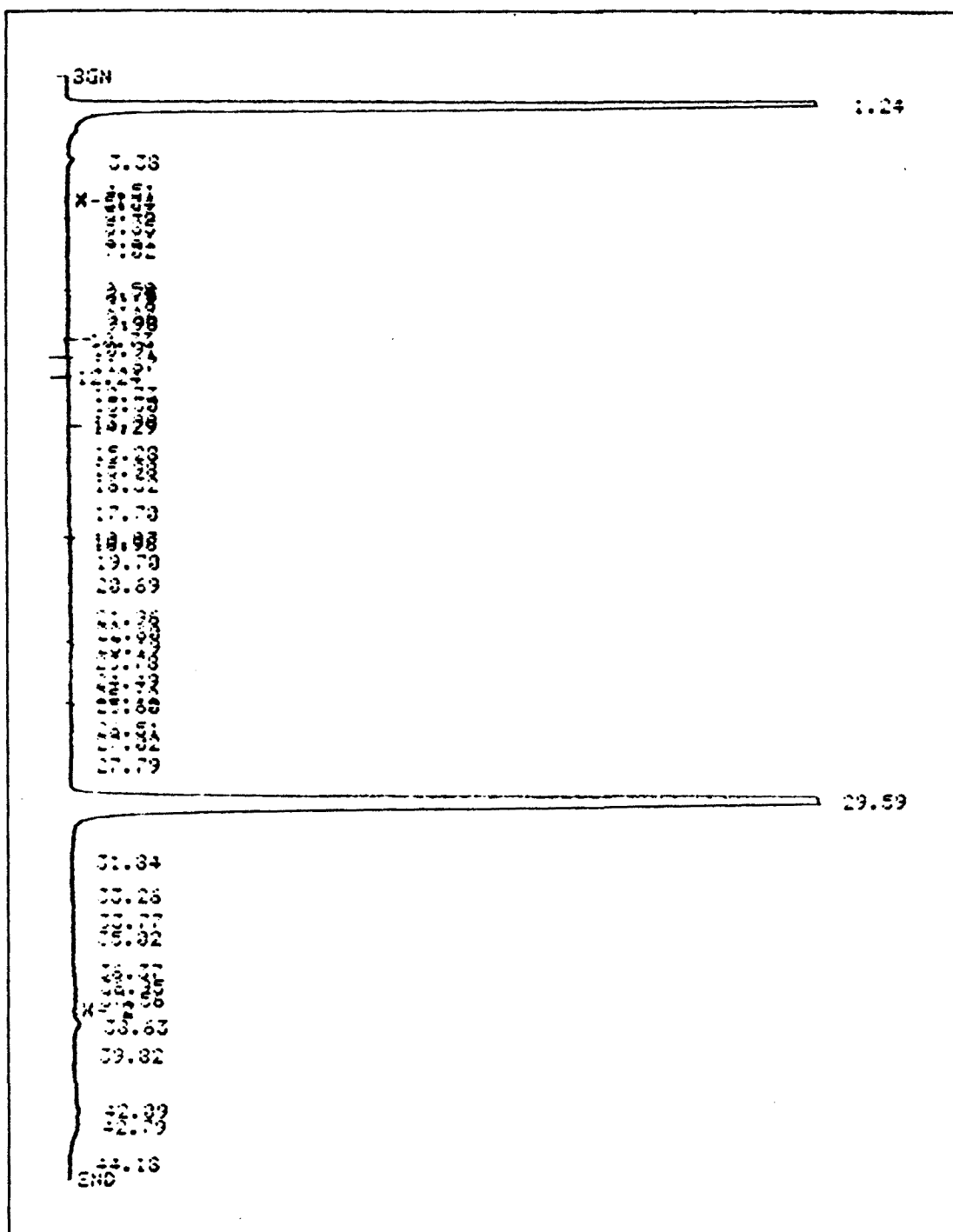
Gráfica nº 80 : Amoxicilina sódica lote L<sub>1</sub>.



Gráfica nº 81: Amoxicilina sódica lote TE1.



Gráfica nº 82: Amoxicilina sódica precipitada obtenida por nosotros.



Gráfica nº 83: Pico nº 1= ácido  $\beta$ -amoxipenicilofco,  
pico nº 2= estandard interno.

24. Programa informático para el cálculo de la ecuación Arrhenius:

```

10 REM "TI?",A
270 CLEAR 500
280 WIDTH 255
290 DEFSTR B,E,P,R
300 B0=CHR$(26):P0=CHR$(27)+"="
310 DIM P(80)
320 FOR J =1 TO 80 :P(J) =CHR$(J+31):NEXT J
360 PRINT B0
380 DIM D(15,16):DIM A(5,4)
390 GOSUB 10060
400 GOTO 16045
410 GA=GA+1
420 PRINT B0
430 GOTO 3160
1170 RE=""
1180 PRINT P0+P(S)+P(L);
1190 FOR C=1 TO U+1
1200 EM=INPUT$(1)
1210 IF ASC(EM)=13 THEN CO=C-1:C=U+1:GOTO 1280
1220 IF ASC(EM)=8 AND LEN(RE)=0 THEN GOTO 1200
1230 IF ASC(EM)=8 THEN PA=MID$(RE,1,LEN(RE)-1):RE=PA
1240 IF ASC(EM)=8 THEN PRINT EM;" ";EM;:C=C-1:GOTO 1200
1250 IF LEN(RE)=U THEN GOTO 1200
1260 RE=RE+EM
1270 PRINT EM;
1280 NEXT C
1290 RETURN
1720 RE=""
1730 PRINT P0+P(S)+P(L);
1740 FOR C=1 TO U+1
1750 EM=INPUT$(1)
1760 IF ASC(EM)=13 THEN CO=C-1:C=U+1:GOTO 1880
1770 IF LEN(RE)=0 THEN DE=0:ME=0
1780 IF ASC(EM)=8 AND LEN(RE)=0 THEN ME=0: GOTO 1750
1790 IF ASC(EM)=8 AND RIGHT$(RE,1)=". " THEN DE=0
1800 IF ASC(EM)=8 THEN PA=MID$(RE,1,LEN(RE)-1):RE=PA
1810 IF ASC(EM)=8 THEN PRINT EM;" ";EM;:C=C-1:GOTO 1750
1820 IF LEN(RE)=U THEN GOTO 1750
1830 IF ASC(EM)=46 AND DE=0 THEN DE=1:GOTO 1860
1840 IF ASC(EM)=45 AND ME=0 THEN ME=1:PA="-"+RE:RE=PA:PRINT P0+P(S)+P(L);RE;:GOT
O 1880
1850 IF ASC(EM)>57 OR ASC(EM)<48 THEN GOTO 1750
1860 RE=RE+EM
1870 PRINT EM;
1880 NEXT C
1890 RETURN
3160 GOSUB 50200
3161 PRINT P0+P(3)+P(10);"RESULTATS OBTINGUTS "
3162 PRINT P0+P(4)+P(5);"amb la substancia : ";RN
3163 PRINT P0+P(5)+P(5);"=====
3170 PRINT P0 +P(7)+P(5);"DATA DE L'ASSAIG (DDMMAA) : "
3180 PRINT P0 +P(9)+P(5); "TEMPERATURA DE LA PROBA : "
3190 PRINT P0+P(11)+P(5);"NUM D'ASSAIGS FETS : "
3200 U=6:S=7:L=32:GOSUB 1720:F$=RE
3202 F1$=MID$(F$,1,2)+"/"+MID$(F$,3,2)+"/"+MID$(F$,5,2):F$=F1$
3210 U=4:S=9:L=32:GOSUB 1170 :TT=VAL(RE):T$=RE
3220 U=1:S=11:L=32:GOSUB 50010:GOSUB 1720:N=VAL(RE):IF N<1 THEN S=22:L=5:T=1:PRI
NT P0+P(S)+P(L);"TE AS PASAO QUE VOLS TU?
AIXO NO ES SERIO INVENTETA-LA TU":GOTO 3220
3230 IF N>3 THEN T=1:PRINT P0+P(22)+P(5);"EL NUMERO MAXIM D'ASSAIGS ES DE 3
":GOTO 3220
3234 IF T=1 THEN S=22:L=5:GOSUB 50100
3240 T=0
3250_TL=0;S=13:L=5:PRINT P0+P(S)+P(L);"NUM MOSTRES ASSAJADES : "

```

```

3260 S=13:L=32:U=2:GOSUB 50010:GOSUB 1720:M=VAL(RE)
3280 IF M>15 THEN TL=1:S=22:L=5:PRINT PO+P(S)+P(L);"EL NUMERO MAXIM DE MOSTRE350
S ES : 15
      ":S=13:GOTO 3260
3290 IF M<3 AND T=1 THEN TL=1:T=T+1:S=22:L=5:GOSUB 50100:PRINT PO+P(S)+P(L);"EN
AQUESTES CONDICIONS JO NO PUC TREBALLAR DE UNA MANE
RA FIABLE, PER TANT A LA PROXIMA PLEGO: ":S=13:GOTO3260
3300 IF M<3 AND T=2 THEN TL=1:S=22:L=5:GOSUB 50100:FOR I5=0TO99:PRINTCHR$(7):NEX
T I5:PRINT PO+P(S)+P(L);"JA NI HA PROU JO PLEGO":PR
INT BQ:S=10:L=20:PRINT PO+P(S)+P(L);"ADEUSIAU":PRINT CHR$(30)+END
3310 IF M<3 THEN T=T+1:TL=1: S=22:L=5:GOSUB 50100:PRINT PO+P(S)+P(L);"NO PUC CAL
CULAR AMB MENYS DE TRES MOSTRES
      ":GOTO 3260
3320 IF M<4 THEN TL=0:S=22:L=5: PRINT PO+P(S)+P(L);"EL CALCUL ESTADISTIC DE L'ES
TABILITAT SOLICITAT NO ES FIABLE A L'EMPRA MENYS DE
4 MOSTRES EN L'ASSAIG "
3322 IF TL=1 THEN S=22:L=5: GOSUB 50100
3330 A1=A+N
3390 BA=" ":BE=" "
3400 I=LEN (RN):I1=LEN(T$)
3540 S=3:PRINT PO+P(S)+P(45);" RPA = % RIQUESSA PRINCIPI ACTIU"
3550 GOSUB 20040
3560 L=LC:S=SS+1
3590 D(O,A)=M:D(O,A+1)=N
3610 FOR JR=1 TO M
3620 S=SS+1+JR
3640 L=LC-6
3650 FOR JT=A TO A1
3660 L=L+7:U=5:GOSUB1720:D(JR,JT)=VAL(RE)
3670 NEXT JT
3680 NEXT JR
3690 S=22:L=5:GOSUB 50100
3700 S=22:L=5:PRINT PO+P(S)+P(L);"SON CORRECTES ELS VALORS ENTRATS ? (S/N):
      "
3710 U=1:L=47:GOSUB 1170
3711 IF RE = "S" THEN S=22:L=5:PRINT PO+P(S)+P(L);"
      "
GOTO 3720
3712 IF RE="N" THEN GOSUB 21030:GOTO 3700
3714 IF RE <>"S" OR RE<>"N" THEN GOTO 3700
3720 GOSUB 22000
3870 N1=M*N
3880 FOR JT =A TO A1
3890 FOR JR =1 TO M
3900 IF JT=A THEN X=D(JR,JT):SX=SX+X:AX=AX+X^2:GOTO 3920
3910 SY=SY+D(JR,JT):Y=D(JR,JT):AY=AY+Y^2
3920 NEXT JR
3930 NEXT JT
3940 SX=SX*N:AX=AX*N
3950 MX=SX/N1:MY=SY/N1
3952 PRINT PO+P(11)+P(5);"Acumulats de X=";SX:PRINT PO+P(11)+P(25); " de Y=";SY
3954 PRINTPO+P(12)+P(5);"Mitjes de X=";MX:PRINT PO+P(12)+P(24);" de Y=";MY
3956 PRINT PO+P(13)+P(2);"Acumulats de X^2=";AX:PRINT PO+P(13)+P(25);" de Y^2=";
AY
4030 FOR JR=1 TO M
4040 FOR JT =(A+1) TO A1
4050 XY=XY+D(JR,A)*D(JR,JT)
4060 NEXT JT
4070 NEXT JR
4080 PRINT PO+P(14)+P(5);"Acumulat X*Y=";XY
4210 K=(XY-(SX*SY)/N1)/(AX-(SX^2)/N1)
4220 PRINTPO+P(15)+P(5);"VALOR DE b=K :";K
4230 AB=MY-K*MX
4240 PRINTPO+P(16)+P(5);"VALOR DE a : ";AB
4250 G=(AX-SX^2/N1)*(AY-SY^2/N1) :B=CHR$(32)

```



```

4260 IF G<0 THEN PRINT" EL FACTOR DE CORRELACIO : ARREL QUADRADA DE NUMERO NEGAT
IU":G=ABS(G):B="i"
4270 G1=SQR(G)
4280 FR=(XY-SX*SY/N1)/G1
4290 PRINT PO+P(17)+P(5);"VALDR FACTOR CORRELACIO R :";FR
4410 SE=(AY-AB*SY-K*XY)/(N1-2)
4420 PRINT PO+P(18)+P(5);"VALOR ERROR EXPERIMENTAL S^2 :";SE
4430 SA=(SE*AX/N1)/(AX-(SX^2/N1))
4440 PRINT PO+P(19)+P(5);"VALOR VAR. TERME INDEPENDENT Sa^2 :";SA
4450 SK=SE/(AX-(SX^2/N1)) ;B=CHR$(32)
4460 IF SK<0 THEN PRINT" EL VALOR VAR. PENDET : ARREL QUADRADA DE UN NUMERO NEG
ATIU":SK=-SK:B="i"
4470 SK=SQR(SK)
4480 PRINT PO+P(20)+P(5);"VALOR VAR. PENDENT Sb=Sk : ";SK;B
4500 GOSUB 30110
4521 S=24:L=10:PRINTPO+P(S)+P(L);"VOL AQUESTES DADES PER IMPRESORA (S/N):";
4522 S=24:L=50:U=1:PRINT PO+P(S)+P(L);" ";GOSUB 1170:PP=RE
4523 IF PP="S" OR PP="" THEN PP="S":GOSUB 41010:GOTO 4530
4524 IF PP="N" THEN 4530
4525 GOTO 31020
4530 IF GA<GT THEN S=24:PRINTPO+P(S)+P(1);" RETURN PER CONTINUA ENTRAN LES DADES
CORRESPONENTS A ALTRA TEMPERATURA";:L=80:GOSUB 172
0:A=A1+1:AX=0:SX=0:SY=0:AY=0:XY=0:PRINT:GOTO 410
4540 GOTO 31020
5000 S=24:L=10:PRINTPO+P(S)+P(L);"SI HA LLEGIT ELS RESULTATS PULSI RETURN"; :L=7
9:GOSUB 1170:PRINT B0:GOSUB 50200
5030 PRINT B0: S=2:L=10:PRINTPO+P(S)+P(L);"
5040 PRINT PO+P(10)+P(10);"HARA TENS DUES OPCIONS "
5050 PRINT PO+P(12)+P(10);"LA DE CONTINUAR : <S>"
5060 PRINT PO+P(14)+P(10);"O ESCACQUEXAR-SE : <E>"
5070 PRINT PO +P(15)+P(10);"-----"
5080 PRINT PO+P(17)+P(10);"OPCIO TRIADA : <C>"
5090 S=17:L=37:U=1:PRINT PO+P(S)+P(L);" ":GOSUB 1170:PP=RE
5100 IF PP="" OR PP="C" THEN PRINT B0:A1=0:GA=0:GOSUB 15045: GOTO 16000
5120 IF PP="E" THEN END
5130 IF PP<>"" OR PP <>"S" OR PP<>"E" THEN GOTO 5090
5140 STOP
10060 GOSUB 50200
10080 OPEN "I",#1,"A:TITOL.TI"
10090 INPUT #1,R
10100 IF R="*" THEN GOTO 10130
10110 PRINT R
10120 GOTO 10090
10130 FOR K1=1 TO 1000:NEXT K1
10140 PRINT B0
10190 GOSUB 50200
10200 INPUT #1,R
10210 IF EOF(1) THEN 10250
10230 PRINT R
10240 GOTO 10200
10250 CLOSE #1
10260 PRINT PO+P(24)+P(2);"PULSI RETURN CUAN HAGI LLEGIT LA PANTALLA";:S=24:L=80
:GOSUB 1720:PRINT B0
15045 GOSUB 50200
15050 PRINT PO+P(3)+P(10);"NOM DE LA SUBSTANCIA : "
15060 PRINT PO+P(4)+P(10);"===== "
15062 S=3:L=37:PRINT PO+P(S)+P(L);RN
15070 U=12:S=3:L=37:GOSUB 1170:IF RE="" THEN GOTO 15090
15080 IF RE<>RN THEN S=3:L=37:PRINT PO+P(S)+P(L);" ":PRINT PO+P(S)+P(L);
L);RE:RN=RE
15090 PRINT PO+P(7)+P(5);"ENTRI EL NUMERO DE GRUPS DE TEMPERATURA (3 o 4)";
15100 PRINT PO+P(8)+P(5);"----- "
15110 S=7:L=58:U=1:GOSUB 1720:GT=VAL(RE)
15120 IF GT=3 OR GT=4 THEN GOTO 15190
15130 S=11:L=5
15140 IF GT<3 THEN GOTO 15170

```

```

15150 PRINT PO+P(S)+P(L);"EL NUMERO MAXIM DE GRUPS ES EL DE 4
15160 PRINT PO+P(7)+P(58);" ":GOTO 15110
15170 PRINT PO+P(S)+P(L);"EL NUMERO MINIM DE GRUPS ES EL DE 3"
15180 PRINT PO+P(7)+P(58);" ":GOTO 15110
15190 PRINT PO+P(3)+P(10);"
15200 PRINT PO+P(4)+P(10);"
15210 PRINT PO+P(7)+P(5);"
"
15220 PRINT PO+P(8)+P(5);"
15230 PRINT PO+P(11)+P(5);"
15500 RETURN
16000 REM
16045 GOSUB 50200
16050 S=4:L=10:PRINTPO+P(S)+P(L);"OPCIO 1 : ENTRA DADES DELS RESULTATS EXPERIM
ENTALS I POSTERIOR CALCUL DE LA EQUACIO DE ARRHENIU
S"
16060 S=6:L=10:PRINTPO+P(S)+P(L);" OPCIO 2 : ENTRA DADES PER EL CALCUL DE LA EQ
UACIO DE ARRHENIUS"
16070 S=8:L=15:PRINTPO+P(S)+P(L);"OPCIO TRIADA : ";L=32:U=1:GOSUB 1720:Q=VAL(RE
)
16080 IF Q>2 OR Q=0 THEN S=8:L=32:PRINTPO+P(S)+P(L);" ":GOTO 16070
16090 PRINT B0
16100 ON D GOTO 16110,17030
16110 A=0:GA=0:AX=0:SX=0:SY=0:AY=0:XY=0:GOTO 410
17030 GA=GA+1
17040 S=4:L=10:PRINTPO+P(S)+P(L);" RESULTATS CORRESPONENTS AL GRUP ";GA
17050 S=5:L=10:PRINTPO+P(S)+P(L);"VALOR DE LA TEMPERATURA : "
17060 S=7:L=5:PRINTPO+P(S)+P(L);" VALOR DE LA PENDENT : ; VALOR DE L'
EXPONENCIAL DE 10 : ";
17080 K=ABS(K)
17100 S=9:L=1:PRINTPO+P(S)+P(L);" VALOR DE LA VARIANCA DE LA PENDENT : ;
ALOR DE L'EXPONENCIAL DE 10 : ";
17130 S=11:L=10:PRINTPO+P(S)+P(L);" NUMERO DE MOSTRES ESTUDIADES : "
17140 S=5:L=36:U=4:GOSUB 1720:IF RE="" THEN GOTO 17140
17150 TT=VAL(RE):A(1,GA)=1/(273+TT)
17160 S=7:L=31:U=6:GOSUB 1720:IF RE="" THEN GOTO 17160
17170 K=VAL(RE)
17180 S=7:L=72:U=2:GOSUB 1720:IF RE="" THEN GOTO 17180
17190 XE=VAL(RE)
17200 K=ABS(K)
17210 K=K*(10^XE):A(3,GA)=LOG(K)
17220 S=9:L=39:U=6:GOSUB 1720 :IF RE="" THEN GOTO 17220
17230 SK=VAL(RE)
17240 S=9:L=77:U=2:GOSUB 1720: IF RE="" THEN GOTO 17240
17250 XE=VAL(RE)
17260 SK=SK*(10^XE):A(4,GA)=SK/K
17270 U=2:S=11:L=41:GOSUB 1720:IF RE="" THEN GOTO 17270
17280 A(2,GA)=VAL(RE)
17285 GA=S+3
17290 S=SA:L=10:PRINT PO+P(S)+P(L);"SON CORRECTES ELS VALORS ENTRATS ? (S/N) :
17300 U=1:L=53:GOSUB 1170
17310 IF RE="N" THEN GOTO 17050
17320 IF RE="S" THEN GOTO 18000
17330 IF RE<>"N" OR RE<>"S" THEN GOTO 17290
18000 IF GA<GT THEN PRINT CHR$(30): GOTO 17030
18010 GOTO 31020
20040 LL=47:S=2+(20-M)/2:SS=S
20050 I=7*(N+1):I1=40-I:L=(I1/2)+40
20060 IF L<LL THEN L=LL
20070 BA="":BE="":LC=L
20080 FOR J=1 TO N+1
20090 BA=BA+" "
20100 BE=BE+"====="
20110 NEXT J
20120 PRINT PO+P(S)+P(L);" " ; BA
20130 S=S+1:PRINT PO+P(S)+P(L);" " ; BE
20140 FOR J=1 TO M
20150 S=S+1:PRINT PO+P(S)+P(L);" " ; BA
20160 NEXT J
20170 S=S+1:PRINT PO+P(S)+P(L);" " ; BE
20180 L=L+1

```

```

20190 S=SS:PRINT PO+P(S)+P(L);"TEMP5"
20200 FOR I5=1 TO N
20210 L=L+7
20220 PRINT PO+P(S)+P(L);"RPA";I5
20230 NEXT I5
20270 :L=LL-4 :S=SS+1
20280 FOR II=1 TO M
20290 S=S+1
20292 IF II>9 THEN L=LL-5
20300 PRINT PO+P(S)+P(L);II;". "
20310 NEXT II
20370 RETURN
21030 S=22:L=5:PRINT PO+P(S)+P(L);"IDENTIFIQUI EL VALOR A CORREGIR INDICANT LA F
ILA I LA COLUMNA : "
21040 L=68:U=3:GOSUB 1720:IF RE="" THEN GOTO 21040
21050 IF LEN(RE)<2 OR LEN(RE)>3 THEN GOTO 21040
21060 FC=VAL(RE)
21070 C#=RIGHT$(RE,1):
21071 C1=VAL(C#):IF C1>N THEN GOTO 21040
21080 F=(FC-C1)/10:IF F>M THEN GOTO 21040
21110 S=22:L=5:PRINT PO+P(S)+P(L);"INTRUDUEXI EL VALOR CORRECTA SI NO PULSI RE
TURN "
21120 S=SS+1+F:L=LC+(C1*7)+1:U=5:GOSUB 1720:IF RE=" " THEN STOP RETURN
21125 JT=C1+A
21130 D(F,JT)=VAL(RE)
21140 RETURN
22000 REM GRABCID FITXER -----
22010 OPEN "R",R2,"TIDAT.TI"
22020 FIELD R2,5 AS R1
22030 LSET R1=STR$(M):PUT R2
22040 LSET R1=STR$(N):PUT R2
22050 FOR JR = 1 TO M
22060 FOR JT=0 TO N
22070 LSET R1= STR$(D(JR,JT))
22080 PUT R2
22090 NEXT JT
22100 NEXT JR
22102 CLOSER2
22110 RETURN
30110 A(1,GA)=1/(273+TT)
30120 A(2,GA)=N1
30130 K=ABS(K)
30140 A(3,GA)=LOG( K)
30150 A(4,GA)=SK/K
30170 RETURN
31020 PRINT BO:S=4:L=10:PRINTPO+P(S)+P(L);" VALOR DE LA TEMPERATURA A EXTRAPOLAR
: ";
31030 S=4:L=51:U=2:GOSUB 1720:TE=VAL(RE)
31090 FOR I=1 TO 4:V1=V1+((A(2,I)-1)*A(1,I)):NEXT I
31100 FOR I=1 TO 4:V2=V2+((A(2,I)-1)*(A(1,I)^2)):NEXT I
31110 FOR I=1 TO 4:V3=V3+((A(2,I)-1)*A(3,I)):NEXT I
31120 FOR I=1 TO 4:V4=V4+((A(2,I)-1)*(A(3,I)^2)):NEXT I
31130 FOR I=1 TO 4:V5=V5+((A(2,I)-1)*A(1,I)*A(3,I)):NEXT I
31140 FOR I=1 TO 4:V6=V6+(A(2,I)-1):NEXT I
31150 FOR I=1 TO 4:V7=V7+((A(2,I)-2)*(A(4,I)^2)):NEXT I
31160 PRINT:PRINTV1,V2,V3,V4,V5,V6,V7
31270 VB=(V5-(V1*V3)/V6)/(V2-(V1^2/V6))
31280 VA=(V3-VB*V1)/V6
31290 VS=(V4+V2*(VB^2)-(VA^2)*V6-2*VB*V5+V7)/(V6-2)
31300 VC=(VS*V2/V6)/(V2-(V1^2/V6))
31310 VD= VS/(V2-(V1^2/V6))
31320 X=1/(273+TE)
31322 V8=X-(V1/V6) :V9=V8^2:V0=V2-V1^2/V6
31330 VE=VS*((V9/V0)+1/V6+1)
31340 VF=VE/(VB^2)
31350 PRINT
31360 PRINT " VALOR DE LA PENDENT b. : ";VB

```

```

31370 PRINT " VALOR DEL TERME INDEPENDENT   a  : ";VA
31380 PRINT " VALOR DEL ERROR EXPERIMENTAL   : ";VS
31390 PRINT " VALOR DESVIACIO DE LA Y PONDERADA   : ";VE
31400 PRINT " VALOR DESVIACIO DE   a           : ";VC
31410 PRINT " VALOR DE LA DESVIACIO DE   b     : ";VD
31420 PRINT " VALOR DE LA DESVIACIO DE LA X ponderada : ";VF
31660 LA=EXP(VA)
31670 NE=EXP(1):KR=1.987
31680 HE=VB*KR
31690 SE=KR*VD
31700 AE=(NE^LA)*VC
31710 Y=VA+VB*X
31720 KE=NE^Y
31730 TC=.10536/KE
31740 DT=KE*VE
31750 DC=TC*DT/KE
31760 PRINT "VALOR DE LA A D'ARRHENIUS :";LA
31770 PRINT "VALOR DE L'ENERGIA D'ACTIVACIO :";HE
31780 PRINT "VALOR DE LA DESVIACIO DE L'ENERGIA D'ACTIVACIO :";SE
31790 PRINT "VALOR DE LA Y ESTIMADA :";Y
31800 PRINT "VALOR DE Sa : desviacio A d'Arrhenius :";AE
31810 PRINT "VALOR de la Velocitat Especifica de la Temperatura Extrapolada :";K
E
31820 PRINT "T90 : DATA DE CADUCITAT :";TC
31830 PRINT "Sk : DESVIACIO VALOR ESPECIFIC :";DT
31840 PRINT "ST90 : DESVIACIO DE LA DATA DE CADUCITAT :";DC
31890 IF PP="S" THEN GOSUB 41500:GOTO 5000
31900 S=24:L=10:PRINTPQ+P(S)+P(L);"VOL AQUESTES DADES PER IMPRESORA (S/N):";
31910 S=24:L=50:U=1:PRINT PO+P(S)+P(L);" ";GOSUB 1170:PP=RE
31920 IF PP="S" OR PP="" THEN PP="S":GOSUB 41500:GOTO 5000
31930 IF PP="N" THEN 5000
31940 GOTO 31910
40000 GOTO 5000
41000 REM IMPRESORA
41010 IF GA=1 OR GA=3 THEN GOSUB 41800
41040 LPRINT: LPRINT"      **                *****
**                "
41042 LPRINT
41050 LPRINT TAB(5)"Resultats obtinguts amb la substancia ";RN;TAB(63)"DATA : ";F
$
41060 LPRINT
41070 LPRINT TAB(55)"TEMPERATURA : ";TT
41080 LPRINT TAB(65);: LPRINT CHR$(15) " GRUP : ";GA
41082 LPRINT
41090 MO=(130-(M*8+7))#2
41100 R=CHR$(156):R1=CHR$(157)
41110 R2=R1+R1+R1+R1+R1+R1+R1
41120 R3="      "+R
41130 LPRINT CHR$(HF);
41140 LPRINT CHR$(27);"1";
41250 M1=M0+9:M2=M1-6:LPRINT
41260 LPRINT TAB(M1) CHR$(134);:FOR J=2 TO M:LPRINT R2;: LPRINT CHR$(152);:NEXT
J:LPRINT R2;:LPRINT CHR$(149)
41270 FOR K2=A TO A1
41280 LPRINT TAB(M1) CHR$(156);:FOR J=1 TO M:LPRINT R3;:NEXT J :LPRINT
41290 GOSUB 42000
41300 LPRINT TAB(M1) CHR$(156);:FOR J=1 TO M:LPRINT R3;:NEXT J:LPRINT
41310 IF K2=A1 THEN GOTO 41330
41320 LPRINT TAB(M1) CHR$(150);:FOR J=2 TO M:LPRINT R2;:LPRINTCHR$(159);:NEXT J:
LPRINT R2;:LPRINT CHR$(151)
41330 NEXT K2
41340 LPRINT TAB(M1) CHR$(153);:FOR J=2 TO M:LPRINT R2;:LPRINTCHR$(158);:NEXT J
:LPRINT R2;:LPRINT CHR$(154)
41350 LPRINT CHR$(H12);
41360 LPRINT CHR$(27);"2";
41370 LPRINT
41380 LPRINT "Acumulats de X : ";SX;:LPRINT TAB(40)"Mitjana de Y : "-MY

```

```

41390 LPRINT "Acumulats de Y : ";SY;LPRINT TAB(40)"Mitjes de Y : ";MY
41400 LPRINT "Acumulats de X^2 : ";AX; LPRINT TAB(40)"Acumulats de Y^2 : ";AY
41410 LPRINT "Acumulats de X*Y : ";XY
41420 LPRINT "Valor de b=K : ";K;LPRINT TAB(40)"Valor de a : ";AB
41430 LPRINT "Valor del factor de correlacio R : ";FR
41440 LPRINT "Valor error experimental S^2 : ";SE
41450 LPRINT "Valor variable terme independent Sa^2 : ";SA
41460 LPRINT "Valor variable pendent Sb = Sk : ";SK;B
41462 IF GA=2 OR GA=4 THEN LPRINT CHR*(12)
41470 RETURN
41500 REM IMPRESIO ARRHENIUS
41510 LPRINT;LPRINT
41520 LPRINT " VALOR DE LA TEMPERATURA A EXTRAPOLAR : ";TE
41530 LPRINT
41540 LPRINT" VALOR DE LA PENDENT : b = ";VB
41550 LPRINT" VALOR DEL TERME INDEPENDENT : a = ";VA
41560 LPRINT" VALOR DEL ERROR EXPERIMENTAL : ";VS
41570 LPRINT" Valor de la DESVIACIO de la Y ponderada = ";VE
41580 LPRINT" Valor de la DESVIACIO de : a = ";VC
41590 LPRINT" Valor de la DESVIACIO de : b = ";VD
41600 LPRINT" Valor de la DESVIACIO de la : X ponderada ";VF
41610 LPRINT" Valor de la 'A' d'Arrhenius = ";LA
41620 LPRINT" Valor de l' ENERGIA D'ACTIVACIO = ";HE
41630 LPRINT" Valor de la DESVIACIO de l'Energia d'activacio = ";SE
41640 LPRINT" Valor de la 'Y' estimada = ";Y
41650 LPRINT" Valor de la desviacio de la 'A' d'Arrhenius : Sa = ";AE
41660 LPRINT" Valor de la Velocidad Especifica de la Temperatura extrapolada = "
;KE
41670 LPRINT" Valor de la DTA DE CADUCITAT : T 90 = ";TC
41680 LPRINT" Valor de la Desviacio Valor Especific : Sk = ";DT
41690 LPRINT" Valor de la desviacio de la Data de Caducitat : ST 90 = ";DC
41700 LPRINT :LPRINT CHR*(12)
41710 RETURN
41800 LPRINT TAB(4) "*** PHARMALOGIC ** * * CALCUL ESTADISTIC ESTABILITAT DE ME
DICAMENTS * *"
41810 LPRINT TAB(4)"-----"
"
41820 LPRINT
41830 RETURN
42000 IF K<>A THEN LPRINT TAB(M2)"RPA";K-A;:GOTO 42100
42010 LPRINT TAB(M2)"TEMPS ";
42020 FOR I=1 TO M
42030 M4=M1+B*(I-1)
42040 LPRINT TAB(M4)R;D(I,K);
42050 NEXT I
42060 LPRINT TAB(M4+B)R
42070 GOTO 42140
42100 FOR I=1 TO M
42102 M4=M1+B*(I-1)
42110 LPRINT TAB(M4) R;D(I,K);
42120 NEXT I
42122 M4=M4+B
42130 LPRINT TAB(M4)R
42140 RETURN
49999 STOP
50010 PRINT PQ+P(S)+P(L);" "":RETURN
50100 PRINT PQ+P(S)+P(L);"

":RETURN
50200 PRINT PQ+P(1)+P(4); "*** PHARMALOGIC ** * * CALCUL ESTADISTIC ESTABILITAT
DE MEDICAMENTS * *"
50210 PRINT PQ+P(2)+P(4);"-----"
"
50220 RETURN

```

25. Conclusiones :

- 1) El método analítico CLAR propuesto para la valoración de la amoxicilina presenta frente a los propuestos en la bibliografía, la clara ventaja de su simplicidad tanto en el sistema instrumental ( monobomba y detector estándar de U.V.  $\lambda = 254 \text{ nm}$  ) como en el sistema cromatográfico y realización ( eluyente único e inyección directa del producto ), a la que se unen una selectividad y reproducibilidad cuando menos igual a la de métodos evidentemente más sofisticados .
- 2) El empleo de la técnica de Head - Space para la determinación de disolventes residuales en BPC ( Bulk Pharmaceutical Chemicals ) , aunque aparece en la bibliografía, la resolución del problema concreto al que se aplica en el presente trabajo experimental , ha exigido la puesta a punto de un método específico aprovechando la solubilidad en agua del producto ensayado y la posibilidad de crear un patrón partiendo de un producto libre de disolventes al que se le introduce una cantidad conocida de los que se desea ensayar .
- 3) Respecto a la estabilidad y calidad del producto obtenido , en función de las variables estudiadas , deducimos que :
  - A) Cuanto mayor es el pH de disolución , menores son la potencia y estabilidad de la sal sódica obtenida .
  - B) A mayor concentración de la solución de amoxicilina peor es también la calidad y estabilidad del producto obtenido .
  - C) Las temperaturas más bajas de disolución pro-

porcionan producto de mayor potencia y estabilidad .

D) Tiempos prolongados de disolución proporcionan como era lógico esperar mayores niveles de degradación y baja estabilidad en la amoxicilina sódica obtenida .

- 4) Se han determinado mediante ATD las condiciones óptimas de liofilización , obteniendo los puntos eutécticos de las distintas soluciones congeladas .
- 5) La liofilización con empleo de disolventes se ha ensayado a través de mezclas acuosas con Acetato de Etilo y tert-Butanol . El primero produce potencias bajas y residual asociado al producto elevado por lo que está en clara desventaja respecto al medio exclusivamente acuoso .  
Por lo que se refiere al segundo , los resultados son totalmente equivalentes a los del medio exclusivamente acuoso ( únicamente mejora el nivel de S.A.I. pero en forma no determinante ) , por lo que cuando menos tiene en su contra el encarecimiento de los procesos de obtención con este disolvente .
- 6) A fin de hacer extensivo el estudio de amoxicilina sódica , a producto proveniente de otras vías de obtención , se ha sintetizado la misma en medio anhidro por cristalización , a fin de comparar su calidad y estabilidad con las obtenidas por los distintos métodos de liofilización expuestos en el presente trabajo .
- 7) Se ha caracterizado analíticamente la amoxicilina sódica liofilizada y precipitada mediante IR y cuya interpretación

y asignación ha sido efectuada . La liofilizada presenta bandas de producto amorfo .

- 8) Se han sintetizado dos impurezas habituales de amoxicilina a fin de identificarlas en los productos obtenidos : La amoxipiperacindiona y el ácido amoxipeniciloico . La primera se ha caracterizado por IR . La segunda por IR y CLAR , siendo identificada como forma  $\beta$  .
- 9) Se ha efectuado un estudio cromatográfico mediante CCF para identificación de impurezas y separación de las sustancias poliméricas resultantes de la obtención de amoxicilina sódica , revelándose como mejor sistema el propuesto por B.P. 1980 add. 1982 .
- 10) Se han realizado estudios de estabilidad de las diferentes amoxicilinas obtenidas , tanto por el método de Arrhenius como por el tratamiento estadístico de reiterados valores a temperatura ambiente revelándose cinéticas de degradación ( liofilizada ) de orden cero con mejor estabilidad para el producto precipitado .
- 11) Se ha confeccionado un sistema informático específico para el tratamiento estadístico de los resultados obtenidos producto de la experimentación realizada .



26. Bibliografía

1. Anónimo. Pan. act. med. 4, 41 (1980)
2. Anónimo. El Farmacéutico. 24, 14 (1986).
3. Luyet B.J. Proc.Roy,Soc. 434-451 (1957).
4. Meryman H.T. "Progrés récents en liophilisation" Ed. Hermann. Paris, 1962, pág. 2-7.
5. Rey L. "Traité de Liophilisation". Ed. Hermann. Paris, 1960. Pág. 48-53.
6. Rey L. "XI th. International Congress of Refrigeration". Munich, 1963., pág. 21-24.
7. Rowe T.W.G. Ann. New York Acad. Sciences. 85, 679-681 (1960).
8. Rey L. "Progrés récents en liophilisation. Actualités scientifiques et industrielles". Ed. Hermann. Paris, 1962, pág. 1299-1300.
9. Lovelock J.E. Proc. Roy.Soc 427-433 (1957).
10. Le Pemp M., Simatos D. Labo-Pharma, Probl. et Techn. 263 (Mars), 49, (1977).
11. Societé de Technique Pharmaceutique. R. Sci.Tech.pharm.T.1, n° 3 (1972).
12. Baudin L. "El Imperio socialista de los Incas". Ed. Rodas S.A. Madrid, 1972, pág. 97.
13. Calcagno L. Rivista de Liofilizzazione 2, n° 2, 42 (1970)
14. Goldblith S.A., Karel M. "Advances in Freeze Drying". Ed. Hermann. Paris, 1966, pág. 191.
15. Cemelf J., Barangé J. "Monografía Liofilización" Ed. A.E.F.I. Barcelona, 1983, pág. 45.
16. Brevet d'Invention n° 870548. Royaume Belgique (1979).
17. Simatos D., Blond G., Dauvois Ph, Sauvageot F. Collection de la A.N.R.T. Paris, 68 (1974).
18. Dal Brollo F., Polasek G., Rigamonti S. Boll. Chim. Farmaceutico. 6, 367-372 (1960).
19. Solé Peix E. "Aplicación del Análisis Térmico Diferencial en el campo de la liofilización". (Tesis Doctoral) Barcelona, 1973, pág. 163.

20. Rigoli A. Boll. Chim.Farmacéutico. 107, 229-233 (1968).
21. Collins J.M. "Traité de Liophilisation". Ed. Hermann. Paris, pág. 411.
22. Patent Specification U.S.P. n° 3360374 (1968).
23. Cowley C.W., Timson W.J., Sandys J.A. Biodynamics, 8, 170 (1961).
24. Chauffard F., Dousset M., Rey L. "Advances in Freeze Drying". Ed. Hermann. Paris, 1969, pág. 36-38.
25. Rey L. Experientia 21, 241-246 (1965).
26. Rey L. "Aspects théoriques et industriels de la Liophilisation" Ed. Hermann. Paris, 1964, pág. 96.
27. Dousset. M. "Liophilisation en milieu non aqueux"(Tesis Doctoral). Dijon (Francia) 1965, pág. 21.
28. Larsen R.G. Butlletin Technique A.N.R.T., 15 (1969).
29. Deamer D.W., Leonard R., Sardien A., Poranton D. Biophys. Acta 219, 47-60 (1970).
30. Amariglio A.H., Amariglio H.H., Duval X.C.R. Acad. Sc. 262, 1227-1230 (1966).
31. De S.K., Palit S.R. Sci.cult. 32, 343-344 (1972).
32. Vinogradov G.V., Titkova L.V. Kolloid Z.Z. Polym. 239, 655-666 (1970).
33. Seager H., Taskis C.B., Syrop M., Lee T.J. Manufacturing Chemist & Aerosol News (November) 43-48 (1978).
34. Seager H. et al. Manufacturing Chemist & Aerosol News. (December) 59-64 (1978).
35. Seager H. et al. Manufacturing Chemist & Aerosol News. (January) 40-45 (1979).
36. Seager H. et al. Manufacturing Chemist & Aerosol News. (February) 41-46 (1979).
37. Davies J.D. "Advances in Freeze Drying" Ed. Hermann. Paris.. 1966, pág. 30-31.
38. Rey L. Ann New York Acad. Sci. 85, 513-534 (1960).
39. Greaves R.I.N., Davies J.D. Rivista de Liofilizzazione. 1, n° 1, 11 (1969).
40. Jennings A.T. J.Parenteral Drug Assoc. 2, (34) 109-132, (1980).

41. Luyet B.J., Rapatz G. Bull. Amer Phys.Soc.Ser.2, (11), 343 (1957).
42. Kalabuchov N. "Recent Research in Freeze Drying". Ed. Parkes-Smith. Blackweell. Oxford, 25 (1960).
43. Eisenberg D.,Kauzmann W. "The structure and properties of water". Ed. Oxford University Press. Oxford, 1969, pág. 427.
44. Rey L. "Conservation de la vie par le froid". Ed. Hermann. París, pág. 120-135.
45. Patent Specification U.S.P. N° 3341336 (1967).
46. S.T.P. R.Sci.Techn.pharm. T.1 n° 3,pág. 128 (1972).
47. "United States Pharmacopeia XX ed". Easton, 1980, pág. 863.
48. Patent Specification U.S.P. N° 4002748 (1977).
49. Patent Specification U.S.P. N° 4029655 (1977).
50. Patent Specification U.S.P. N° 1543317 (1975).
51. Brevet d'Invention N° 2085711. Republique Francaise (1971).
52. Brevet d'Invention N° 7108877. Republique Francaise (1971).
53. Franquesa R. "Estabilidad de medicamentos". Ed. A.E.F.I. Bar\_celona, 1985, pág. 151-153.
54. Hoogkamp-Konstanje J.A., J.Antimicrob. Chemother. 8, 101-106 (1981).
55. Garret E.R., Carper R. J. Am. Pharm. Assoc. Sci. 44, 8, (44), 515 (1955).
56. Garret E.R. J. Am. Pharm. Assoc. Sci. 3, (45), 171 (1956).
57. Franquesa R. Cien & Ind.Farm. 3, (4), 130 (1971).
58. Lingsch C., Morán I., Arancibia A. Il Farmaco Ed. Pr. 24, 562 (1969).
59. Munzel K. "Galesnisches Praktinkim Wissenschafttiche". Ed. Verlagsgesellschaft MBH. Stuttgart, 1959, pág. 16.
6. Sbarbatti N. "Estabilidad de Medicamentos". Ed. El Ateneo. Buenos Aires, 1967, pág. 30.
61. Torrado J.J.,Martin Frafle J. Ann. R. Acad. Farm. 30, 343 (1964).
62. Lordi N.G.,Scott M.W. J. Pharm. Sci. 54, 531 (1965)
63. Almirall V., Alvarez J.L.,Cardús M.R.,Franquesa R.,del Pozo A. Cien. & Ind. Farm. 10 (6), 159 (1978).
64. Alsina S., Cardús M.R. Cien. & Ind.Farm. 11, (3) 114 (1979)
65. Rogers A.R. J.Pharm. Pharmacol. 15, 1017 (1963).
66. Eriksen S.P.,Stelmach H.J. Pharm. Sci. 54, 1029 (1965).

67. Robert H. Prod. et prob. Pharm. 1108 (1973).
68. Almirall V. Cien. & Ind. Farm. 10, 159 (1978).
69. Franquesa R. Cien. & Ind. Farm. 9, (7-8), 183, (1977).
70. Index Merck X Ed. Merck & Co, INC. Rahway N.J.: (USA) 1983, pág. 83.
71. Bhattacharya P.K., Cort W.M. "Analytical Profiles Drugs Substances." Ed. Academic Press. New York, 1978, tomo 7, pág. 19.
72. "British Pharmacopeia". London, 1980, vol. 1, pág. 31.
73. Aulesa C., Castillo M., Vilas V. Cien. & Ind. Far, 9, 266 (1976).
74. Zia K., Shalchian M., Borhanian F. Can. J. Pharm. Sci. 12 (3) 80 (1977).
75. Tomlinson E., Robert E., Byron P.R. J. Pharm. Sci. 69, 655 (1980).
76. Tsuji A., Nakashima E., Yamana T. J. Pharm. Sci. 68, 308 (1979).
77. Tsuji A., Nakashima E., Hamano D., Yamana T. J. Pharm. Sci. 67, 1059 (1978).
78. Hou H.P., Poole J.W. J. Pharm. Sci. 60 (4), 503 (1971).
79. Ivashkiv E. "Analytical Profiles of Drug Substances". Ed. Academic Press. New York, 1973, vol. 2, pág. 1.
80. Hughes W., Vilim A., Wilson W.L. Can J. of Pharm. Sci. 11, (4), 97 (1976).
81. Dennen D., Davis W. Antib. Agents Chemother. 531 (1966).
82. Smith J.W.G., Gray E.C., Patel J.V. Analyst, 92, 247 (1967).
83. Marini D. Rass. Chim. 28, 35 (1976).
84. Del Pozo A. "Farmacia Galénica Especial". Ed. Romargraf. Barcelona, Vol. 3, pág. 280 (1967).
85. Del Pozo A. "Farmacia Galénica Especial". Ed. Romargraf. Hospitalet de Llobregat (Barcelona) 1979, 2ª edic. vol. 3, pág. 89-93.
86. Kaminski J.J., Bodor N. Int. J. Pharm. 3, 151-156 (1979)
87. Kaminski J.J., Bodor N. Tetrahedron 32, 1097 (1976).
88. Puigdemívol E., Obiols G., Moreno J. Afinidad (Set-Oct) 749, (1973).
89. Miyazaki K., Ogino O., Sato H., Nakano M., Arista T. Chem. Pharm. Bull. 25, 253, (1977).

90. Siegerman H., Bard A.J. "Electroanalytical Chemistry". Ed. Marcel Dekker. New York, 1979, cap. 11., pág. 291-343.
91. Nuñez-Vergara J.L., Sequella J.A., Silva M.M. *Il Farmaco*. Ed. Pr . 35, 409 (1980).
92. Croydon E.A., Sutherland R. *Antib. Agents Chemother*, 427 (1970).
93. Neu H.C., Winshell E.B. *Antib. Agents Chemother*. 408 (1970)
94. Acred. A. et al. *Antib. Agents Chemother*, 416 (1970)
95. Hunter J. et al. *Antib. Agents Chemother*. 285 (1970).
96. Komber J. et al. *Antib. Agents Chemother*. 321 (1970).
97. Nakazawa S. *Chemotherapy*, 21, 43 (1973).
98. Miki F. "Symposium International of London". Ed. Beecham. Research Group Limited, London, 1973, pág. 25.
99. Cole M.C., Ridley B. J. *Antimicrob. Chemother*. 4, 580 (1978)
100. Craft J.C. et al. *Antib. Agents Chemother*. 16, 346 (1979).
101. Wise J. "Symposium International of London" Ed. Beecham Research Group Limited. London, 1973, pág. 66.
102. "Martindale. Extra Pharmacopeia 28 Ed.". Ed. The Pharmaceutical Press. London, 1982, pág. 1143.
103. Dachne W.V. et al. *J. Med. Chem.* 13, 607 (1970).
104. Litter M. "Tratado de Farmacología" Ed. El Ateneo. Buenos Aires, 1970, pág. 508.
105. Lindsay E.R., Hern S.L.J. *Pharm. Sci.* 61, 202 (1972).
106. Leigh D.A. "Symposium Internatinal of London". Ed. Beecham Research Group Limited London, 1973, pág. 48.
107. De Angeli M.G. et al. *Il Farmaco Ed. Pr.* 35, (2), 100-106, (1980).
108. "British Pharmacopeia". London. 1980, vol. I, pág. 31.
109. "British Pharmacopeia". London. 1980, Vol. 1, pág. 32
110. "British Pharmacopeia". London. 1980, Add. 1982, pág. 7
111. Lebelle M.J., Wilson W.L., Lauriault G.J. *Chromatogr.* 202, 144-147 (1980).
112. De Pourcq P., Hoebus J., Roets E., Hoogmartens J., Vanderhaeghe H.J. *Chromatogr.* 321, 441-449 (1985).
113. Roets E. et al. *J. Chromatogr.* 303, 117-129 (1984).

114. Fong Godwin W.K. et al. J.Chromatogr. 298, 459-472 (1984).
115. Bird A.E., Cutmore E.A., Jennings K.R., Marshall A.C. J. Pharm. Pharmacol. 35, 138-143 (1983).
116. Hoogmartens J., Roets E., Janssen G., Vanderhaeghe H.J. Chromatogr. 244, 299-309 (1982).
117. Nakagawa T., Shibukawa A., Uno T.J. Chromatogr. 239, 695-706 (1982).
118. Broods M.A., Hackman M.R., Mazzo D.J., J. Chromatogr. 210 531-535 (1981).
119. "British Pharmacopeia". London, 1980, vol. 1, pág 31.
120. Alicino J.F., Ind. Eng. Chem. Anal.Ed. 18, 619 (1946).
121. Herriot R.M. J.Biol.Chem. 164, 725 (1946).
122. Bundgaard H.B., Ilver K. J.Pharm.Pharmacol. 24, 790 (1972).
123. "The United States Pharmacopeia, XXEd". Easton, 1980, pág. 1281.
124. Doadrio J.C. (Tesina de grado). Madrid, 1978, pág. 21.
125. Abelló J. (Tesis Doctoral), Madrid, 1978, pág. 157.
126. Bundgaard H. J.Pharm.Pharmacol. 26, 385-392 (1974).
127. "British Pharmacopeia". London, 1980, pág. 32 .
128. Bicchi C., Bertolino A. Il Farmaco Ed. Pr. 37 (3), 88-97 (1982).
129. Schaffarzick B. Science, 116, 663 (1952).
130. Fong G., Martin D., Johnson R., Kho B.J. Chromatogr. 298, 459-472 (1984).
131. Bundgaard H., Hansen J., Int.J.Pharm. 9, 273-283 (1981).
132. Kuchinskas E.J., Levy G.N. J. Pharm. Sci. 61, 727 (1972).
133. Bundgaard H., Larsen C. J. Chromatogr. 132, 51-59 (1977).
134. Larsen C., Bundgaard H.J.Chromatogr. 147, 143-150 (1978).
135. Vilim A., Wilson W.L., Hughes D.W. Can.J.Pharm. Sci. 11, 78 (1976).
136. Bundgaard H., Larsen C. Int.J.Pharm. 1, 95-104 (1978).
137. Dwyer J., Findeisen C., Skea W. Pharmaceutical Technology, 9, 8 (1984).
138. Ahlestedt C. et al. Int.Arch.Allergy appl.Immun. 53, 247 (1977).

139. Bundgaard H., Larsen C. *Int.J.Pharm.* 3, 1-11 (1979).
140. Bundgaard H. *Acta Pharm. Suec.* 14, 47-66 (1977).
141. Smyth J. et al. *Am.Ind. Hyg.Assoc. J.* 23, 95 (1962).
142. Veno H., Nishikawa M., Muranaka M., Horiuchi Y. *Chrom.* 13, 522 (1981).
143. Takagi S., Nobuhara Y., Nakanishi Y.J. *Chromatogr.* 258, 262-266 (1983).
144. Roets E. et al. *J.Chromatogr.* 303, 117-129 (1984).
145. De Pourç P. et al. *J. Chromatogr.* 321, 441-449 (1985).
146. Klixbull U., Bundgaard H. *Int. J. Pharm* 23, 2-9, (1985).
147. Munro A.C., Chainey M.G., Woroniecki S.R. *J. Pharm.Sci.* 67, 247 (1977).
148. Roets et al. *J.Chem.Soc.Chem.Comm.* 484-485 (1973).
149. Canals R., Calderó J.M.*Cien & Ind.Farm.* 9 (9), 230, (1977).
150. Birner J.J.*Pharm. Sci.* 59, (6), 757-760 (1970).
151. Larsen C., Johansen M.J. *Chromatogr.* 246, 360-362 (1982).
152. Hendrickx S., Roets E., Hoogmartens J., Vanderhaeghe H., *J. Chromatogr.* 291, 211-128 (1984).









