



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN



DETERMINACION DE LA ESTABILIDAD DE UNA  
MEZCLA INTRAVENOSA DE CLORHIDRATO  
DE DOPAMINA EN SOLUCION DE DEXTROSA  
AL 5% POR HPLC

FALLA DE ORIGEN

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A  
JUVENTINO RUBIO ANTONIO

ASESOR DE TESIS: Q. F. B. RICARDO OROPEZA CORNEJO



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# FALLA DE ORIGEN



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR

DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLÁN



ASISTENTE VOTOS APROBATORIOS

DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA FEB-CUAUTITLÁN  
P R E S E N T E .

AT'Ns Ing. Rafael Rodríguez Ceballos  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el trabajo de Tesis: Determinación de la Estabilidad de una Mezcla Intravenosa de Clorhidrato de Dopamina en solución de Dextrosa al 5% por HPLC.

que presenta el pasante: Juventino Rubio Antonio  
con número de cuenta: 8608287-5 para obtener el TÍTULO de:  
Químico Farmacéutico Biólogo.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"  
Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 10 de Junio de 1995

PRESIDENTE	<u>D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez</u>
VOCAL	<u>Q.F.B. José A. Garduño Rosas</u>
SECRETARIO	<u>Q.F.B. Ricardo Oropeza Cornejo</u>
1er. SUPLENTE	<u>Q.F.B. Guadalupe Rebollar Barrera</u>
2do. SUPLENTE	<u>Q.F.B. Efrén Hernández Baltazar</u>

### **Agradecimientos:**

*El presente trabajo fué realizado en el departamento de Desarrollo de Nuevos Productos de los laboratorios "Kendrick S.A.". Agradezco todas las facilidades por ellos prestadas y la invaluable experiencia profesional, pero sobre todo personal, que me dieron la oportunidad de vivir.*

*Expreso también mi profundo agradecimiento a los profesores Ricardo Oropeza y M. Eugenia Posada por su gran apoyo e incondicional interés al motivarme para lograr este, para mí, gran trabajo.*

### **Dedicatoria :**

*Debo la enorme satisfacción de estos frutos a mis padres: mamá, mamá chata, cuco y papá, mis hermanos: Héctor y Pablo, y a toda mi familia; Siempre estarán en mi corazón... sinceramente mil gracias !*

*Araceli, amada mía, con todo mi espíritu, alma y todo mi amor, hago tuyo éste y mis futuros esfuerzos. Encantado estoy de ser tu amigo, compañero y fiel habitante de tu noble corazón.*

*"Besame con los besos de tu boca, déjame oír tu voz, porque tu voz es dulce y amoroso tu semblante"*

*A mis grandes compañeros: Mónica, Octavio, Pepe, Carlos, Edgar, Margarita, Fachita, Marina, Marisol, ..., a todos gracias por su valiosa amistad.*

***Aún nos queda mucho por vivir:***

***Misticismo musical...  
mostrando sólo sentimientos humanitarios  
Armonía intemporal...  
envolviendo siempre al pensamiento  
locura terrenal...  
gozando con tan sólo imaginar***

***! Que largas son las noches eternas !***

***basta cerrar los ojos para no dormir...  
... y que fácil es abrirlos para soñar.***

J.R. Antonio



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**DETERMINACION DE LA ESTABILIDAD  
DE UNA MEZCLA INTRAVENOSA DE  
CLORHIDRATO DE DOPAMINA EN  
SOLUCION DE DEXTROSA AL 5% POR  
HPLC**

# INDICE

---

1.- Objetivos	1
2.- Introducción	2
3.- Generalidades	
3.1. Conceptos básicos de estabilidad y cromatografía	3
3.2. Farmacología de la Dopamina	10
3.2.1 Uso Terapéutico	10
3.2.2 Farmacocinética	11
3.2.3 Reacciones Adversas	13
3.2.4 Administración y dosis terapéuticas	13
3.2.5 Formas Farmacéuticas de dosificación	13
3.2.6 Dilución del Clorhidrato de Dopamina inyectable	14
3.2.7 pH de las soluciones de Clorhidrato de dopamina	14
3.3. Descripción y propiedades del principio activo	15
3.4. Ensayos de identidad del Clorhidrato de Dopamina	16
3.5. Ensayos analíticos	17
3.6. Ensayos HPLC para Clorhidrato de Dopamina	18
4.- Metodología experimental	
4.1. Material	20
4.1.1 Ampolletas de clorhidrato de Dopamina y solución de Dextrosa utilizadas	20
4.1.2 Reactivos y soluciones utilizadas	21
4.2. Preparación de soluciones	21
4.3. Equipo utilizado	24
4.4. Condiciones cromatográficas	24
4.5. Acondicionamiento del cromatógrafo e inyección de las soluciones	25
4.6. Procedimiento	26

4.6.1 Verificación y control de calidad inicial de la solución inyectable de Clorhidrato de Dopamina	26
4.6.2 Verificación y control de calidad inicial de la solución inyectable de Dextrosa 5%	27
4.6.3 Evaluación física y ensayo HPLC de las MIV a 0, 24, 48 y 72 horas	29
4.6.4 Cálculos	30
5.- Resultados	32
6.- Discusión	45
7.- Conclusiones	48
8.- Anexo : Aspectos generales de la validación del método analítico	49
9.- Referencias	77



# 1

## **OBJETIVOS**

---

- Determinar la estabilidad de la mezcla intravenosa de Clorhidrato de Dopamina en solución de Dextrosa al 5% en agua inyectable a una concentración de 1.6 y 3.2 mg/ml, durante un periodo de 72 horas, a temperatura ambiente ( $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) y sin protección de la luz, utilizando HPLC para la determinación.
- Realizar el estudio en forma comparativa con dos productos nacionales y uno extranjero de Clorhidrato de Dopamina simultáneamente.
- Demostrar que es posible la preparación y almacenaje de soluciones diluidas de Clorhidrato de Dopamina sin que disminuya considerablemente su concentración o sucedan cambios que alteren su estabilidad.

## **INTRODUCCION**

---

Un gran número de catecolaminas son usadas para tratar desequilibrios hemodinámicos que requieren cuidados intensivos. Estos medicamentos son administrados por infusión intravenosa donde la dosis depende del efecto deseado y de la respuesta del paciente, tal es el caso del Clorhidrato de Dopamina (DHCL) el cual ha sido utilizado exitosamente como un agente inotrópico.

En la práctica hospitalaria un gran número de medicamentos inyectables son diluidos con soluciones intravenosas de gran volumen y este hecho es completamente razonable en el caso de DHCL, que únicamente puede ser administrado a los pacientes intravenosamente empleando soluciones diluidas con dextrosa al 5%. En nuestro país ya no estan disponibles comercialmente las presentaciones prediluidas listas para administrarse, por lo que es necesaria la dilución hospitalaria de este tipo de medicamentos, por tal motivo es indispensable realizar estudios de estabilidad de estas mezclas intravenosas (MIV) considerando no sólo periodos cortos o tiempo de administración sino también el tiempo de almacenaje después de la preparación de la MIV.

Teniendo presente el actual desarrollo en nuestro país de centrales intrahospitalarias especializadas en preparaciones intravenosas, y determinando que la eficiencia en la operación de una central de mezclas intravenosas depende de maximizar la vida media de cada producto, esto nos conduce al propósito de este trabajo: donde se pretende verificar, bajo condiciones hospitalarias, la estabilidad física de la MIV de DHCL en solución de Dextrosa al 5% en agua inyectable (DX5%) a las concentraciones nominales de 1.6 y 3.2 mg/ml (Concentraciones reales de 1.54 y 2.96 mg/ml, respectivamente), mediante un estudio comparativo con dos productos nacionales y un producto extranjero durante un periodo de 72 horas posterior a la preparación de la MIV, manteniendo una temperatura ambiental ( $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ), y sin protección de la luz; con el fin de asegurar y respaldar la preparación y almacenaje de soluciones de DHCL diluidas hospitalariamente.

## GENERALIDADES

---

### 3.1 CONCEPTOS BASICOS DE ESTABILIDAD Y CROMATOGRAFIA

#### *Estabilidad*

El farmacéutico siempre ha estado interesado sobre la estabilidad tanto del fármaco en desarrollo como en su presentación farmacéutica final. Inicialmente detectaba incompatibilidades por medios muy simples (color, olor, etc), posteriormente comenzó a realizar ensayos de cuantificación basados en reacciones coloridas, hasta utilizar prácticamente el espectrofotómetro (1940) en estudios no muy específicos; que posteriormente fueron apoyados con la cromatografía en capa fina de una manera semicuantitativa y más específica.

Actualmente la técnica denominada HPLC es una de las más utilizadas por su gran confiabilidad para detectar y cuantificar pequeñas cantidades del compuesto de interés, impurezas y productos de degradación, que apoyada por métodos rigurosos y planeados científicamente y cuyos resultados perfectamente integrados por medio de computadoras dan la suficiente información valedera para establecer con seguridad que el producto conservará su estabilidad en el lapso de almacenamiento que se le anticipa<sup>2</sup>.

La USP define como estabilidad el punto en el cual un producto retiene, dentro de límites especificados y durante todo su periodo de almacenamiento y uso, Las mismas propiedades y características que poseía al tiempo de su manufactura<sup>5</sup>. Ampliando esta definición para un producto farmacéutico se la puede definir como la capacidad de una fórmula en particular, en un sistema específico de envase y cierre, para mantenerse dentro de sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas<sup>1</sup>.

A la estabilidad de un producto también se la puede definir como el tiempo transcurrido desde la fabricación y envasado de la formulación hasta que su actividad química o biológica no desciende por debajo de un nivel de potencia determinado y sus características físicas no se han modificado de manera apreciable ni nociva. Por lo general se reconoce que el nivel de potencia aceptable mínimo es del 90% de la potencia rotulada, es decir una pérdida del 10% en potencia, asumiendo que los productos de degradación formados son inactivos y no producen ningún efecto no deseado. Aunque uno de los objetivos para asegurar la calidad es la inocuidad clínica, esta no se puede estudiar por sí misma, sino que es un concepto negativo que no se puede demostrar fácilmente y sólo hay que expresarlo en términos de la no ocurrencia de algún elemento perjudicial relacionada con el tiempo como pueden ser la disminución de la actividad terapéutica, o bien la aparición de una sustancia tóxica formada como producto de degradación mientras el producto permanece almacenado.

En consecuencia, la fecha de expiración se define como el tiempo en que el producto habrá de mantenerse estable si se le mantiene en las condiciones recomendadas. La fecha de expiración asignada es una interpretación directa del conocimiento obtenido con el estudio de estabilidad.

Un producto farmacéutico no es seguro si los productos de degradación ocasionan efectos no deseados. La fecha de expiración en este caso deberá ser dependiente de la velocidad de formación del producto de degradación tóxico si una cantidad peligrosa de estos se forma antes de que el 10% del activo se haya degradado<sup>26</sup>.

La USP reconoce cinco tipos generales de estabilidad tal como se indica en la siguiente tabla:

### ***Crterios para niveles aceptables de estabilidad***

Tipo de estabilidad	Condiciones mantenidas durante el periodo de anaquel del producto farmacéutico
<b>Química</b>	Cada ingrediente activo retiene su integridad química y potencia etiquetada, dentro de los límites especificados.
<b>Física</b>	Las propiedades físicas originales incluyendo apariencia, uniformidad disolución y suspendabilidad son retenidas
<b>Microbiológica</b>	La esterilidad o resistencia al crecimiento microbiano es retenida de acuerdo a los requerimientos especificados. Los agentes antimicrobianos que están presentes retienen su efectividad dentro de los límites especificados.
<b>Terapéutica</b>	El efecto terapéutico permanece sin cambio.
<b>Toxicológica</b>	No existe incremento significativo en la toxicidad.

### ***Factores que afectan la estabilidad de un producto***

Cada ingrediente, ya sea terapéuticamente activo o inactivo, en una forma de dosificación, puede afectar la estabilidad. los factores ambientales, tales como la temperatura, radiación, luz, aire (específicamente oxígeno, dióxido de carbono y vapor de agua) y humedad pueden también afectar la estabilidad. Similarmente otros factores como el tamaño de partícula, pH, las propiedades del agua y otros solventes empleados, la naturaleza del contenedor y la presencia de otras sustancias químicas resultantes por contaminación o por mezclado intencional de diferentes productos pueden influir en la estabilidad<sup>28</sup>.

Así también la estabilidad es una función de la formulación y el método de manufactura del contenedor y cierre usados en el

6  
acondicionamiento del producto, por lo que dicha estabilidad puede variar de acuerdo a la forma de dosificación y el fabricante<sup>26</sup>.

Clásicamente a las evaluaciones de la estabilidad de los productos farmacéuticos se las ha separado en estudios sobre la estabilidad química, y física de las formulaciones. En realidad no existe una línea divisoria absoluta entre estos dos aspectos arbitrarios. Los factores físicos -Calor, , luz, humedad- pueden desencadenar reacciones químicas o acelerarlas, en tanto que siempre que se hace una medición en un compuesto químico se incluyen en el estudio las dimensiones físicas.

De los parámetros que generalmente se evalúan en los estudios de estabilidad química se encuentran la evaluación de la potencia del ingrediente activo, sus productos de degradación, compatibilidad de los excipientes y el efecto de los materiales de empaque.

La mayoría de los fármacos están sujetos a varias formas de descomposición química, particularmente cuando son formuladas como formas de dosificación líquidas. De las reacciones de degradación más significativas se encuentran las siguientes:

- Hidrólisis
- Oxidación
- Isomerización
- Descomposición fotoquímica
- Polimerización

La estabilidad química de un producto farmacéutico es normalmente estudiada usando las técnicas para análisis de estabilidad aceleradas, partiendo de los datos de temperaturas elevadas, y usando la ecuación de Arrhenius, se puede predecir la estabilidad química estimada bajo condiciones normales o de temperatura ambiente<sup>26</sup>.

La degradación química excesiva en la mayoría de las veces es acompañada por cambios físicos observables. En adición, algunos cambios físicos no están necesariamente relacionados con la potencia química, tales como cambio en el color y olor, crecimiento microbiano excesivo y/o contaminación, o formación de un precipitado, que puede alertar al farmacéutico sobre la posibilidad de un problema de estabilidad.

El enfoque y diseño de un estudio de estabilidad variará de acuerdo al producto y su proceso de manufactura. Ordinariamente el formulador de un producto primero determina los efectos de la temperatura, luz, aire, pH. Mezclado, presencia de elementos traza como metales, y los excipientes o solventes comúnmente usados en el

<sup>7</sup> ingrediente activo. De esta información una o más formulaciones de cada forma de dosificación son preparadas, empaçadas en contenedores apropiados y almacenados bajo una variedad de condiciones ambientales, tanto exageradas y normales. A intervalos de tiempo apropiados, las muestras de el producto son ensayadas para potencia usando un método indicador de estabilidad, observando cambios físicos, y donde es aplicable, pruebas de esterilidad y/o resistencia al crecimiento microbiano y para toxicidad y biodisponibilidad. Estos estudios en comparación con resultados clínicos y toxicológicos orientan al fabricante para seleccionar la formulación óptima, el contenedor apropiado y para asignar las condiciones recomendadas de almacenamiento y una fecha de expiración para cada forma de dosificación en su empaque.

### *Estabilidad de soluciones*

Toda solución estable conserva su claridad, color y olor original durante toda su vida en almacenamiento, el programa de estabilidad para las soluciones también debe de comprender un estudio de las modificaciones del pH, en especial cuando los componentes activos son sales solubles de ácidos o bases insolubles. Entre otras pruebas figuran observaciones de cambio en el olor, aspecto, color, potencia, pH, sabor, fotoestabilidad, redispersabilidad, isotonicidad, desprendimiento de gas, estabilidad microbiana, densidad, tensión superficial y contenido de pirógenos en el caso de productos parenterales.

En el caso de soluciones inyectables, su concentración no debe ser menor del 90% con respecto a la cantidad inicial del ingrediente activo al tiempo de su fecha de expiración. Un ensayo indicador de estabilidad es crítico para determinar este requerimiento. En los años recientes prácticamente se emplean métodos HPLC para la cuantificación, y cuando se requiere, en adición con otras técnicas de aislamiento e identificación pueden identificarse y cuantificarse productos de degradación.

Un cambio en el pH de una solución farmacéutica puede ser indicativa de la degradación del ingrediente activo o una posible interacción de uno o más constituyentes de la solución con el contenedor (vidrio o plástico). Los cambios de color frecuentemente ocurren con soluciones de fármacos inyectables almacenadas a altas temperaturas (40°C o más). Esto es usualmente debido a la descomposición acelerada del fármaco (especialmente si se degrada por oxidación) o interacción de

8  
metales provenientes del material de cierre con uno o más ingredientes de la solución. De entre los factores que pueden causar un incremento en la turbidez, se incluye la generación de material particulado (usualmente de la interacción solución contenedor), precipitación del constituyente de la solución por reacciones fármaco/preservativo, Fármaco/materiales de cierre, preservativo/materiales de cierre o similares, crecimiento de microorganismos, generalmente debido a la pérdida de actividad del preservativo.

El mantenimiento de la esterilidad es un curso crítico para el caso de líquidos estériles. la presencia de contaminación microbiana en líquidos estériles, usualmente no puede ser detectada visualmente, pero cualquier cambio de color, aparición de turbidez, material particulado o floculado o formación de gas es razón suficiente para una posible contaminación.

**DILUCION O MEZCLADO DE LIQUIDOS ESTERILES :** Cuando un producto es diluido, o dos o más productos son mezclados, el farmacéutico debe observar buenos procedimientos científicos y profesionales, para disminuir el riesgo de incompatibilidades e inestabilidades. Debido a que la estabilidad de las mezclas preparadas extemporáneamente es desconocida, el uso de combinaciones de medicamentos y los posibles problemas de incompatibilidad serán responsabilidad del farmacéutico.

El combinar productos parenterales requiere de un especial cuidado, particularmente en el caso de soluciones intravenosas, principalmente por su ruta de administración.

## *Cromatografía*

En este apartado solamente se refieren conceptos básicos de la cromatografía, en especial del tipo de cromatografía líquida HPLC.

La USP define a la cromatografía como un procedimiento por el cual diferentes solutos son separados por un proceso de migración diferencial dinámico en un sistema consistente de dos o más fases, una de las cuales se mueve continuamente en una dirección dada y el el cual las sustancias individuales exhiben moviidades diferentes por razón de sus diferencias en adsorción, partición solubilidad, presión de vapor, tamaño molecular o densidad en la carga iónica. Las sustancias individuales separadas pueden ser identificadas o determinadas por métodos analíticos.



Las técnicas generales de cromatografía requieren para la distribución de un soluto entre las dos fases, que una de ellas se encuentre fija (Fase estacionaria) y la otra se encuentre en movimiento (fase móvil). Es la fase móvil la que transfiere el soluto en todo el sistema hasta que este emerge separado de los otros solutos. En la cromatografía líquida la fase móvil es líquido, en la cromatografía en columna la fase estacionaria se empaqueta en una columna, que es un tubo relativamente delgado. Existen muchas maneras de clasificar la cromatografía líquida en columna, basándose en la naturaleza de la fase estacionaria y en los procesos de separación, pueden enumerarse cuatro tipos:

**Cromatografía de Adsorción** : La fase estacionaria es un adsorbente y la separación se basa en repetidas etapas de adsorción-desorción.

**Cromatografía de Partición** : la separación no se basa en la adsorción, sino en una verdadera partición entre la fase móvil y la fase estacionaria.

**Cromatografía de intercambio iónico** : el lecho estacionario tiene una superficie cargada iónicamente, con carga contraria a la de la muestra.

**Cromatografía de exclusión** : se rellena la columna con un material que posea poros de dimensiones comprendidas entre ciertos límites, con lo que la muestra es retenida según su tamaño molecular.

Según la polaridad relativa de las fases empleadas, la cromatografía puede dividirse en :

**Cromatografía en fase normal** : El lecho estacionario es de naturaleza fuertemente polar, y la fase móvil es apolar.

**Cromatografía en fase reversa** : el lecho estacionario es denaturaleza apolar, mientras la fase móvil es un líquido polar.

La moderna forma de cromatografía HPLC es la técnica que separa mezclas en columnas empacadas con pequeñas partículas (típicamente de diámetro de 10  $\mu\text{m}$  o menos) por elución con un líquido bajo alta presión. El equipo esencial consiste de una bomba para propulsar la fase móvil, un mecanismo para la introducción de la muestra, una columna que contenga la fase estacionaria, y un detector para determinar la separación que tiene lugar y proporcionar datos que permitan una evaluación cualitativa y cuantitativa de los resultados.

### **3.2 FARMACOLOGIA DE LA DOPAMINA**

La dopamina es una catecolamina endógena natural formada por la descarboxilación de 3,4-dihidroxi fenilalanina (DOPA). Es un precursor de la norepinefrina en los nervios noradrenérgicos y actúa como neurotransmisor en ciertas áreas del sistema nervioso central<sup>1</sup>.

La dopamina actúa en varios receptores, los cuales son activados a diferentes rangos de dosis, produciendo diversos efectos cardiovasculares y renales.

Cuando es administrada a dosis bajas (generalmente a una velocidad de infusión IV lenta : 0.5-2µg/Kg por minuto), la dopamina actúa predominantemente en los receptores dopaminérgicos (D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>) localizados en el músculo liso vascular y en los nervios neuronales gangliónicos simpáticos y autonómicos provocando vasodilatación mesentérica y renal, que resulta en un flujo sanguíneo renal y una velocidad de filtración glomerular aumentados (diuresis), cuando la dopamina actúa sobre el receptor D<sub>2</sub> provoca inhibición en la liberación de noradrenalina.

Con un incremento en la dosis (dosis intermedia o velocidad de infusión IV intermedia : 2-10 µg/Kg por minuto) la dopamina ejerce su efecto principal estimulando directamente los receptores β<sub>1</sub>-adrenérgicos del sistema nervioso simpático provocando un efecto inotrópico positivo; aumentando la contractilidad y velocidad cardiacas reflejándose con un incremento de la presión sanguínea.

A dosis altas, dentro y por encima del rango terapéutico (a altas velocidades de infusión) se activan los receptores α-adrenérgicos localizados en las células efectoras vasculares ocurriendo predominantemente una vasoconstricción renal elevando sustancialmente la presión sanguínea (resistencia periférica aumentada)<sup>4</sup>.

#### **3.2.1 USO TERAPEUTICO**

La dopamina esta indicada terapéuticamente para la corrección de desequilibrios hemodinámicos presentes en el síndrome de shock, debido a infarto al miocardio, trauma, septicemia endotóxica, cirugía de corazón

11  
abierto, falla renal, así como también en descompensación cardiaca crónica y falla congestiva de corazón<sup>3</sup>.

### 3.2.2 FARMACOCINETICA

**Absorción** : La dopamina es inactivada después de la administración oral (es metabolizada rápidamente en el tracto gastrointestinal) por lo que sólo se administra por vía intravenosa.

Después de una infusión intravenosa, la dopamina inicia su acción dentro de los 5 minutos, detectándose concentraciones plasmáticas en los primeros 5-10 min.

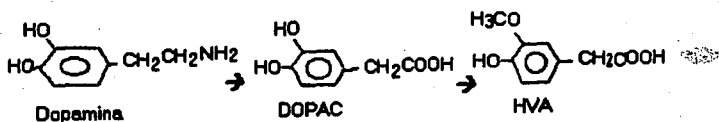
**Distribución** : El fármaco es ampliamente distribuido en el cuerpo, no atraviesa la barrera hematoencefálica y se desconoce si atraviesa la barrera placentaria.

Después de una infusión intravenosa, la dopamina es rápidamente distribuida en un volumen de distribución de 0.189 l/Kg , y una vez terminada la infusión, la dopamina es eliminada del plasma con un tiempo de vida media de aproximadamente 9 minutos.

La dopamina tiene una duración en su acción farmacológica menor de 10 minutos, y la vida media farmacológica de una dosis (bolo intravenoso) es de aproximadamente 2 minutos<sup>3</sup>.

**Biotransformación** : La dopamina es metabolizada en el hígado, riñón y plasma por las enzimas monoaminoxidasa (MAO) y catecol-O-metiltransferasa a los compuestos inactivos ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilacético (HVA) y ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC), los cuales se han encontrado en altas concentraciones en la orina. (fig 1).

Aproximadamente un 25% de la dosis de dopamina es metabolizada a norepinefrina dentro de las terminales nerviosas adrenérgicas<sup>3</sup>.



*Fig 1. Metabolismo de la dopamina*

**Eliminación** : La dopamina es principalmente excretada en la orina principalmente como HVA y sus sulfatos y conjugados glucurónidos, y como ácido 3,4-dihidroxiifenilacético. Una pequeña fracción de la dosis es excretada sin cambio.

La depuración total de la dopamina es de aproximadamente 4.4 l/Kgh<sup>4</sup>.

### 3.2.3 REACCIONES ADVERSAS

A bajas velocidades de infusión puede generarse hipotensión, indicando que la velocidad deberá ser aumentada rápidamente y, por el contrario, altas velocidades de infusión pueden provocar hipertensión.

De los efectos adversos sintomáticos, los más frecuentes son bradicardia, disnea, náusea, palpitaciones, piloerección, taquicardia, vasoconstricción, y vómito, entre otros.

### 3.2.4 ADMINISTRACION Y DOSIS TERAPEUTICAS

La solución de clorhidrato de dopamina es administrada por infusión intravenosa usando una bomba de infusión que controle la velocidad de flujo, y las preparaciones concentradas, comercialmente disponibles, deberán ser diluidas antes de la administración, empleando fluidos no alcalinos, tal como la solución de dextrosa al 5%.

La dosis, velocidad y duración de la infusión de dopamina debe ser cuidadosamente ajustada de acuerdo a la respuesta del paciente.

Inicialmente la infusión comienza a una velocidad de 2 a 5  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  aumentando gradualmente en incrementos de 5-10  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  en intervalos de 10 a 30 minutos hasta llegar a una dosis de 20-50  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ , en cuyas soluciones para infusión la concentración más alta de dopamina usada terapéuticamente es de 3.2 mg/ml. La mayoría de los pacientes pueden ser mantenidos con 20  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  o menos, cuando es necesario y si la dosis es superior a 50  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  se deberá monitorear la excreción urinaria.

Preferentemente las infusiones de dopamina se administran en la vena antecubital y se deberá evitar la extravasación.

### 3.2.5 FORMAS FARMACEUTICAS DE DOSIFICACION

El clorhidrato de dopamina es disponible en ampollitas con 5 ml de solución inyectable para uso parenteral conteniendo 200 mg/ml. La solución inyectable de dopamina contiene bisulfito de sodio o metabisulfito de sodio como antioxidante.

Aunque en nuestro país no se comercializan, existen otras preparaciones genéricas de dopamina, que incluyen soluciones listas para usar en dextrosa 5% y las concentraciones disponibles en estas son 0.8, 1.6 y 3.2 mg/ml.

### **3.2.6. DILUCION DEL CLORHIDRATO DE DOPAMINA INYECTABLE**

Cada ampolleta de 5 ml (200 mg) deberá ser diluida en 250 a 500 ml de las siguientes soluciones intravenosas y administrarse como una infusión:

- \*Dextrosa en agua al 5%
- \*Solución Salina Normal
- \*Dextrosa 5% en NaCl 0.9% ó 0.45%
- \*Dextrosa en solución Ringer Lactato

Si la dopamina es diluida en 250 ml de solución, cada ml contiene 800 µg, y si es diluida en 500 ml de solución, cada ml contiene 400 µg de dopamina. Pueden emplearse soluciones más concentradas sólo si es absolutamente necesario para reducir el volumen de fluido<sup>6</sup>.

La dopamina no deberá ser mezclada con soluciones alcalinas o bicarbonato de sodio ya que esta es inactivada.

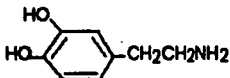
### **3.2.7 pH DE LAS SOLUCIONES COMERCIALMENTE DISPONIBLES**

La USP establece para la solución de clorhidrato de dopamina en agua inyectable un pH entre 2.5 y 5.5. Por otra parte una solución de clorhidrato de dopamina y dextrosa en agua para inyección deberá tener un pH entre 3.0 y 5.0<sup>8</sup>.

### 3.3 DESCRIPCION Y PROPIEDADES DEL PRINCIPIO ACTIVO

#### DOPAMINA (Base Libre)

#### ESTRUCTURA :



#### NOMBRES QUIMICOS

- \* 3-Hidróxitiramina
- \* 4-(2-Aminoetil)-1,2-benzenodiol
- \* 4-(2-aminoetil) pirocatecol
- \* 3,4-Dihidróxifeniletamina

#### FORMULA

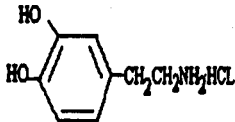
$C_8H_{11}NO_2$

#### P.M.

153.2

#### CLORHIDRATO DE DOPAMINA

#### ESTRUCTURA



**NOMBRE COMERCIAL**

Inotropin, Revimina, Revivan, Dopastat,  
Drynalken, Clorpatamina

FORMULA	P.M	pKa
$C_8H_{11}NO_2 \cdot HCL$	189.64	8.8 y 10.6 (20°C)

**APARIENCIA**

Polvo blanco cristalino inodoro

**PUNTO DE FUSION**

241° C

**SOLUBILIDAD**

Mayor de 1 en 100 en alcohol (metanol y etanol caliente);  
Mayor de 1 en 10 en agua y soluciones acuosas de hidróxidos alcalinos.  
Insoluble en éter, cloroformo, benceno y tolueno.

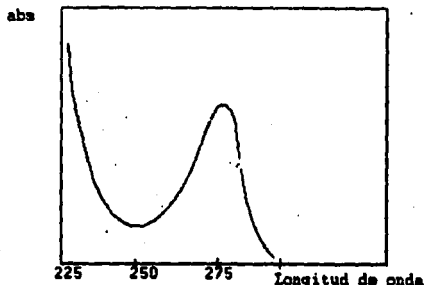
### **3.4 ENSAYOS DE IDENTIDAD DE CLORHIDRATO DE DOPAMINA**

**ESPECTRO ULTRAVIOLETA**

El espectro de absorción en la región ultravioleta de una solución de clorhidrato de dopamina (1:2500; 1:25000) en ácido clorhídrico 0.1 N exhibe un máximo en 280 nm, fig 29.



Fig 2

**Espectro Ultravioleta****OTROS ENSAYOS DE IDENTIDAD**

Además del ensayo anterior, el clorhidrato de dopamina ha sido identificado empleando técnicas instrumentales como:

- Resonancia Magnética Protónica
- Resonancia Magnética C<sup>13</sup>
- Espectroscopía de masas
- Calorimetría Diferencial de barrido
- Espectroscopía de Infrarrojo

La USP establece también una técnica cromatográfica (CCF) para identificación del compuesto<sup>9,10,28</sup>.

**3.5 ENSAYOS ANALITICOS****Valoración en medio no acuoso**

La pureza del clorhidrato de dopamina puede ser evaluada por titulación, disolviendo la sal en ácido acético glacial en presencia de acetato mercúrico, titulando con ácido perclórico 0.1N determinando el punto final potenciométricamente<sup>8</sup>, o mediante el indicador cristal violeta (virando a verde)<sup>10</sup>.

**Cromatografía en capa fina**

La cromatografía en capa fina es particularmente útil para determinar la pureza del clorhidrato de dopamina como materia prima.

El compendio oficial marca como fase móvil una mezcla de Cloroformo:Acido acético glacial:Metanol (4:13:9), corriendo la cromatoplaaca con una sustancia de referencia y la muestra, revelando con una solución de cloruro férrico y ferricianuro de potasio<sup>11</sup>.

Otras técnicas que han sido reportadas incluyen ensayos colorimétricos y cromatografía de gases, aunque no son muy frecuentes.

### **3.6 ENSAYOS HPLC PARA CLORHIDRATO DE DOPAMINA**

los ensayos que en un inicio se desarrollaron para la determinación de catecolaminas incluían métodos colorimétricos oficiales, y algunas técnicas cromatográficas como cromatografía en capa fina (CCF) y de gases (CG).

Actualmente los ensayos que son practicados exitosamente para la separación y detección de catecolaminas, particularmente dopamina, incluyen de manera global métodos cromatográficos, específicamente Cromatografía de Líquidos de alta Resolución (HPLC). Esto es debido a la investigación y desarrollo de estos métodos en años recientes, en los que se han descrito diversas condiciones cromatográficas tales como composición de fase móvil, columnas, sistemas de detección incluyendo absorción ultravioleta, fluorescencia y detección electroquímica, obteniendo muy buenos resultados para la separación y cuantificación de estos compuestos, haciendo de esta técnica una herramienta de precisión microanalítica con una gran eficiencia.

A continuación se describen diversas condiciones cromatográficas reportadas, que en general coinciden en la naturaleza no polar de la fase estacionaria; refiriendonos entonces a la cromatografía de líquidos de fase reversa, así como en el tipo de columna de las que las C18 empacadas con Octadecilsilica (ODS) y tamaño de partícula de 5 µm a 10 µm han sido consideradas las más apropiadas para fines analíticos. Para detalles más específicos se menciona la fuente hemerográfica.

Tabla 1. Condiciones Cromatográficas HPLC reportadas para Clorhidrato de Dopamina

Columna	Fase móvil	Vel. de Flujo	Detección	Ref
ODS, 5 $\mu$ m	Sulfonato de heptano sódico 0.005M; Metanol (50:50), pH 3.5	1.5 (ml/min)	Ultravioleta	12
C <sub>18</sub> (30cm x 4 mm)	Metanol 15-35% v/v, Sulfonato de heptano sódico 0.005M, Ac. Acético 0.35M, pH 2.4-2.8	1.6 - 2.0	Fluorométrica	13
C <sub>18</sub> ODS 10 $\mu$ m	Acido cítrico 0.1 M, buffer de Fosfatos y Acetonitrilo. pH 4	2.0	Ultravioleta	14
C <sub>18</sub>	Acetonitrilo 13%	2.5	Ultravioleta	15
C <sub>18</sub> 10 $\mu$ m	Acetato sódico, Ac. cítrico, EDTA y acetonitrilo 7.5%	2	Electroquímica	16
ODS-2, 5 $\mu$ m (25cm x 4.6mm)	Buffer de fosfatos/ metanol	1	Electroquímica	17

Tabla 1. Condiciones Cromatográficas HPLC reportadas para Clorhidrato de Dopamina

Columna	Fase móvil	Vel. de Flujo	Detección	Ref
ODS-SI-X-1 (25cm x 2.8mm)	Metanol 5% v/v en sulfato dodecil-sódico acuoso 0.01% y H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> 0.04%	—	Ultravioleta Fluorométrica Electroquímica	18
ODS-SI-X-1 (25cm x 2.8mm)	Sulfato dodecil sódico acuoso 0.01% y Acido fosfórico 0.07%	—	Ultravioleta Fluorométrica Electroquímica	18
C <sub>18</sub> ODS (30cm x 3.9mm)	a) Ac. Nítrico 0.1M y NaNO <sub>3</sub> b) Ac. acético 0.1M y acetato de sodio c) Buffer fosfatos	2 ml/min	Electroquímica	19
C <sub>18</sub> (25cm x 4.6mm)	Acido cítrico, Ac. O-fosfórico y NH <sub>3</sub> OH (pH 4.5 y metanol)	1 ml/min	Ultravioleta	23

## **METODOLOGIA EXPERIMENTAL**

---

### **4.1 MATERIAL**

#### **4.1.1 AMPOLLETAS DE CLORHIDRATO DE DOPAMINA Y SOLUCION DE DEXTROSA**

Los medicamentos comerciales de los diferentes laboratorios farmacéuticos seleccionados (ampolletas de solución concentrada de clorhidrato de dopamina ; 200 mg/5ml) que se usaron para el estudio comparativo, incluyen 2 productos de fabricación nacional y un producto extranjero.

**TABLA 2 Ampolletas de solución inyectable de clorhidrato de dopamina (200 mg/5ml)**

<b>Nombre comercial</b>	<b>Lote</b>	<b>Laboratorio</b>
<i>Inotropin</i> ®	103429	PISA S.A de C. V.
<i>Drynalken</i> ®	940510	Kendrick S.A. de C.V.
<i>Dopamine HCl</i> ®	81-206-DK	Abbott Laboratories, U.S.A.

Por otra parte, se emplearon 8 botellas de solución de dextrosa al 5% en agua inyectable esterilizada y libre de pirógenos, con un volumen de 250 ml (PISA S.A. de C.V. Lote 024192A).

#### **4.1.2 REACTIVOS Y SOLUCIONES UTILIZADAS**

Durante todo el estudio se trabajó con estándar USP de clorhidrato de dopamina (USP Reference Standard Dopamine Hydrochloride. Rockville, M.D. USA , Lote F-4) previamente secado a 105°C. Se utilizaron soluciones de acetonitrilo y agua grado HPLC; Fosfato de potasio monobásico RA; y Acido fosfórico concentrado, además del reactivo de glucosa anhidra (ACS Reagent 50-97-7 lote 72H0154 G5767).

#### **4.2 PREPARACION DE SOLUCIONES**

##### **A. Preparación del buffer de fosfatos pH 2.5 (por litro)**

Se pesaron 13.6 g de fosfato de potasio monobásico y se disolvieron en 800 ml de agua HPLC. Se ajustó el pH de la solución a 2.5 con ácido fosfórico concentrado y finalmente se aforó a 1000 ml con agua HPLC.

##### **B. Preparación de la Fase Móvil Buffer de fosfatos pH 2.5:Acetonitrilo (78:22)**

Se midieron con probeta 22 partes de Acetonitrilo HPLC y 78 partes de buffer de fosfatos pH 2.5. Se mezclaron perfectamente. Posteriormente se filtraron a través de una membrana Millipore de 0.22 µm tipo GV. Se degasificó la solución obtenida sonicando por 20 minutos y por último se almacenó en botellas ambar de un galón.

### C. Preparación de las soluciones Estándar para el ensayo

Diariamente, durante el tiempo del ensayo HPLC, fué preparada una solución estándar de dopamina en fase móvil a 25 µg/ml (200 ml). El método de preparación es el siguiente: se pesaron 100.00 mg de clorhidrato de dopamina (estándar USP) disolviéndose y llevando a un volumen de 100 ml de fase móvil, se sonicó nuevamente y la solución obtenida (25 µg/ml) fué filtrada a través de una membrana de 0.22 µm.

D. Preparación de las Mezclas Intravenosas de Clorhidrato de Dopamina en solución de Dextrosa al 5% a 1.6 mg/ml y 3.2 mg/ml

En la práctica clínica, al ordenar la preparación de la mezcla intravenosa (MIV), se considerará una concentración nominal de 1.6 mg/ml y de 3.2 mg/ml al momento de adicionar el DHCL en la solución de dextrosa, éstas concentraciones sólo son obtenidas sin considerar el volumen adicionado de DHCL al volumen de la solución de dextrosa; por lo que el volumen final es mayor y la concentración real se ve disminuida por la dilución. Si se desea obtener estrictamente una concentración de 1.6 ó 3.2 mg/ml se debe desplazar un volumen de la solución de dextrosa igual al que se adiciona de DHCL, lo que en realidad no sucede en la práctica hospitalaria.

Se prepararon 6 frascos con la MIV de Clorhidrato de Dopamina DHCL en solución de Dextrosa al 5%, manejándose dos de éstos frascos para cada laboratorio en estudio: uno de ellos a una concentración nominal de 1.6 mg/ml y el otro de 3.2 mg/ml, (la concentración real obtenida considerando la cantidad en mg de DHCL adicionados en el volumen total de la MIV es de 1.54 y 2.96 mg/ml).

Las MIV fueron preparadas en la campana de flujo laminar utilizando una jeringa desechable de plástico para cada una de las MIV, se adicionó asepticamente un volumen de 10 ml de solución inyectable de DHCL conteniendo 400 mg (2 ampollitas de 200 mg/5ml) a 250 ml de solución de dextrosa en un contenedor de vidrio; la concentración nominal obtenida es de 1.6 mg/ml de DHCL en la MIV (la concentración real es de 1.54 mg/ml).

Las MIV a una concentración nominal de 3.2 mg/ml fueron preparadas de manera semejante, excepto que el volumen de DHCL adicionado fué de 20 ml (800 mg). Su concentración real es de 2.96 mg/ml.(Tabla 3).

**Tabla 3 Mezclas Intravenosas de Clorhidrato de Dopamina en solución de Dextrosa al 5% preparadas para ensayo de estabilidad HPLC**

MIV	Medicamento	Concentración nominal (mg/ml)	Concentración real (mg/ml)
1	Drynalken®	1.6	1.54
2	Drynalken®	3.2	2.96
3	Inotropin®	1.6	1.54
4	Inotropin®	3.2	2.96
5	Dopamine HCL®	1.6	1.54
6	Dopamine HCL®	3,2	2.96

*Nota: Todas las MIV fueron inyectadas por duplicado.*

Una vez preparadas las MIV fueron almacenadas y mantenidas en una gaveta de conservación a temperatura ambiente ( $20 \pm 2^\circ\text{C}$ ), sin protección de la luz durante todo el periodo de prueba con una humedad relativa ambiental de aproximadamente de 60 %.

#### Filtrado de las soluciones previo a la inyección

Las soluciones estándar y muestra descritas en C y D, fueron filtradas, previamente a la inyección, utilizando un acrodisco *Millipore* de 0.22  $\mu\text{m}$  tipo Milllex-GV, adaptado a una jeringa desechable de plástico por cada vial para inyección.

### **4.3 EQUIPO UTILIZADO**

- \* **Cromatógrafo de Líquidos de Alta Resolución**
  - HPLC SYSTEM GOLD The personal Chromatograph (Beckman, Instruments, Inc. Fullerton, CA. USA).
  - Automuestreador: Autosampler 502 System Gold Beckman
  - Bomba: Programmable Solvent Module 126 System Gold Beckman
  - Columna : C<sub>18</sub> Beckman Ultrasphere XL-ODS 3 µm 4,6 mm X 7,0 cm.
  - Detector : Diode Array Detector Module 168 system gold Beckman
  - Ordenador PC : IBM System Gold The personal Chromatograph PS/2 Modelo 502
  - Impresora : Epson FX-850
  - Tanque Nitrógeno (presión) : 5.0 Kg/cm<sup>2</sup>
  
- \* **pH metro**
  - pHimeter Beckman mod 34
  
- \* **Acrodiscos**
  - Millex- GV 0.22 µm Millipore.

### **4.4 CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS**

El método utilizado para la cuantificación de Clorhidrato de Dopamina en solución de Dextrosa al 5% por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución fué previamente validado (anexo final). Las siguientes condiciones cromatográficas fueron establecidas y mantenidas durante todo el ensayo.



<b>Fase móvil</b>	Acetonitrilo:Buffer Fosfatos pH 2.5 (22:78)
<b>Solvente de la Muestra</b>	Idem: fase móvil
<b>Velocidad de flujo</b>	0.5 ml/min
<b>Volumen de inyección</b>	20 µl
<b>Columna</b>	C18 Beckmann Ultrasphere XL/ODS 3µm
<b>Detección</b>	Ultravioleta 219 nm
<b>Tiempo de análisis</b>	10 min
<b>Concentración para inyección</b>	25 mcg/ml.

#### ***4.5 ACONDICIONAMIENTO DEL CROMATOGRAFO E INYECCION DE LAS SOLUCIONES***

Diariamente, durante el tiempo del estudio, el cromatógrafo de líquidos fué acondicionado previamente a la inyección de las muestras para análisis.

Se efectuaron automáticamente lavados de columna y líneas de conexión para eliminar todas las trazas tanto de la fase móvil como de la muestra contenida en ellas, esta operación se efectuó antes del análisis diario y entre cada una de las inyecciones.

El equipo es también purgado tanto en el loop de la muestra como la válvula de inyección con agua HPLC.

La solución para el lavado de la columna es una mezcla de agua HPLC:Metanol puro, 50:50.

Posterior al lavado del equipo se inyectó fase móvil a flujo constante hasta obtener una línea basal cromatográfica sin picos. En este momento se inyecta solución estándar y se verifica la presencia única del pico cromatográfico correspondiente a la dopamina ( $\pm 1.4$  min) así como su replicación. Una vez efectuado el acondicionamiento del cromatógrafo se procede a la inyección de las soluciones muestra y estándar para análisis, alternando su inyección hasta obtener no menos de 7 inyecciones de estándar y un duplicado de cada muestra, para cada tiempo del ensayo.

## **4.6 PROCEDIMIENTO**

### **4.6.1 VERIFICACION Y CONTROL DE CALIDAD INICIAL DE LA SOLUCION INYECTABLE DE CLORHIDRATO DE DOPAMINA**

Se efectuó la verificación y control de calidad inicial de las ampolletas de clorhidrato de dopamina conforme a las especificaciones USP, incluyendo pruebas tales como identidad y cuantificación del principio activo por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución, determinación de pH, color, olor y verificación visual de ausencia de partículas extrañas en la solución, con el fin de conocer sus condiciones físicas iniciales. Los datos obtenidos de estas determinaciones se encuentran en la tabla no 4.

#### **a) pH**

Se determinó el pH de la solución de clorhidrato de dopamina de las ampolletas. Para cada laboratorio en estudio, se tomaron 8 ampolletas depositando su contenido en un vaso de precipitados y en seguida se realizó la medición experimental por triplicado; lavando los electrodos con agua destilada entre cada medición.

El valor presentado es el promedio de las tres determinaciones.

La USP establece que el pH de la solución de Clorhidrato de dopamina en agua inyectable debe estar entre 2.5 y 5.5.

*b) Color y Olor*

La literatura reporta que la solución de Clorhidrato de Dopamina debe ser incolora, inodora y libre de partículas, por lo que se inspeccionaron estas propiedades a las ampolletas empleadas para el estudio.

*c) Identidad y cuantificación del principio activo*

Se tomaron 8 ampolletas de Clorhidrato de Dopamina depositando el contenido en un matraz Erlenmeyer de 100 ml con tapón de rosca. Se agitó la solución y se tomó un volumen con pipeta volumétrica de 3 ml diluyendolo en un matraz volumétrico hasta un volumen de 50 ml con fase móvil. De la última solución se tomó 1 ml y nuevamente se llevó a 100 ml con fase móvil quedando una concentración final de 24 µg/ml.

Se prepararon 3 sistemas a esta concentración para cada lote a prueba; partiendo del mismo matraz inicial respectivo a cada uno de los laboratorios ensayados.

por otra parte, teniendo preparadas las soluciones estándar (sección 4.2 C) y muestra se filtraron e inyectaron al cromatógrafo las 3 soluciones muestra a 24 µg/ml de cada lote y se intercalaron 6 inyecciones de estándar a 25 µg/ml, con las condiciones cromatográficas del ensayo de estabilidad mencionadas anteriormente (sección 4.4).

**4.6.2 VERIFICACION Y CONTROL DE CALIDAD DE LA  
SOLUCION INECTABLE DE DEXTROSA AL 5%**

Para el estudio de estabilidad se empleó un lote único de solución estéril de Dextrosa al 5% en agua inyectable (Lab. PiSA S.A.de C.V. lote 024192A).

La solución de dextrosa al 5% se encuentra envasada en frascos de vidrio con un volumen promedio de 250 ml. se tomó un frasco cerrado y se le realizaron las siguientes pruebas:

### a) Rotación Óptica (Valoración)

El método que la USP establece para la cuantificación de Dextrosa es el siguiente:

En un matraz aforado de 100 ml se deposita un volumen de la solución por valorar que contenga de 2 a 5 gramos de glucosa. Se agregan 0.2 ml de la solución reactiva de amoníaco<sup>a</sup>, se diluye con agua hasta el aforo y se mezcla. Después de treinta minutos se determina la rotación angular de la solución en un tubo de 200 mm a 25°C.

La rotación observada en grados multiplicada por 1.0425A, en el cual A es el cociente de 200 dividido entre la longitud del tubo del polarímetro en mm, representa el peso en gramos de dextrosa en el volumen tomado.

<sup>a</sup>Solución reactiva de amoníaco : Contiene entre 9.5 y 10.5% de amoníaco, se prepara diluyendo 400 ml de solución al 28% de amoníaco, con agua hasta 1000 ml.

Experimentalmente, se preparó una solución estándar de glucosa al 10% pesando 2.5 g de dextrosa anhidra y disolviendo en 25 ml de agua destilada, posteriormente se agregaron 2 gotas de amoníaco.

*Preparación de la solución de dextrosa (muestra)* : Partiendo de uno de los frascos de solución de dextrosa al 5% en agua inyectable, se tomaron 100 ml de solución depositando este volumen en un matraz volumétrico, en seguida se agregaron 2 gotas de amoníaco líquido, se sonicó por 10 minutos, después se le determinó su rotación angular (por triplicado).

### b) Determinación de 5-Hidroximetilfurfural

Se diluyó un volumen de 20 ml de la solución inyectable de dextrosa al 5% (equivalente a 1 g de dextrosa) con agua a un volumen de 250 ml. Se determinó la absorbancia de esta solución a 284 nm; usando agua como blanco: la absorbancia no debe ser mayor de 0.25.

#### **4.6.3 EVALUACION FISICA Y ENSAYO HPLC DE LA MEZCLAS INTRAVENOSAS A 0, 24, 48 Y 72 HORAS**

Una vez preparadas las MIV se procedió a cuantificar el principio activo de interés en cada una de ellas por duplicado a los tiempos 0,24,48 y 72 horas posteriores a su preparación.

De manera simultánea, las MIV fueron inspeccionadas visualmente para detectar posibles cambios de color y otros cambios en las características físicas durante el periodo de prueba, y se determinó también el pH a los tiempos de muestreo indicados.

##### ***Preparación de las muestras para análisis HPLC***

Partiendo de los frascos con las MIV preparadas a 1.6 y 3.2 mg/ml de los tres lotes de DHCL analizados se realizaron las diluciones adecuadas hasta obtener una concentración de 25.6 µg/ml; a esta concentración se efectuaron las inyecciones al cromatógrafo, por duplicado para cada frasco de MIV, y a cada tiempo de muestreo establecido.

##### ***a) Diluciones para las MIV a 1.6 mg/ml***

Del frasco de la MIV preparada se tomaron 4 ml diluyendo en un matraz volumétrico a un volumen de 250 ml con fase móvil. La solución obtenida fue sonicada por 5 min. La concentración final obtenida es de 25.6 µg/ml.

##### ***b) Diluciones para las MIV a 3.2 mg/ml***

Del frasco de la MIV preparada se tomaron 2 ml diluyendolos en un matraz volumétrico a un volumen de 250 ml con fase móvil. La solución obtenida fue sonicada por 5 minutos. La concentración final obtenida es de 25.6 µg/ml.

#### 4.6.4 CALCULOS

Para determinar el porcentaje de la concentración de Clorhidrato de Dopamina en las MIV a cada tiempo del ensayo se hizo lo siguiente:

1°. Obtener el área promedio de los picos cromatográficos correspondientes a las 7 inyecciones de estándar de Clorhidrato de Dopamina USP, efectuados en cada tiempo del estudio (Area std).

2°. Obtener el área promedio del pico cromatográfico del duplicado de inyección de la MIV. (Area mta).

3°. sustituir los valores de áreas y concentraciones trabajadas, en la siguiente ecuación para obtener la concentración (%) de la MIV.

$$\frac{\text{Area muestra}}{\text{Area estándar}} \times \frac{\text{Concentración estándar}}{\text{Concentración muestras}} \times 100 = \% \text{ de DHCl}$$

### Procedimiento General

- 1.- Verificación y control de calidad inicial de las soluciones inyectables a utilizar
  - A).- Solución de Clorhidrato de dopamina
    - \*Identidad y cuantificación HPLC del principio activo
    - \*pH
    - \*Color y olor
    - \*Verificación visual de ausencia de partículas extrañas
  - B).- Solución de Dextrosa al 5%
    - \*Rotación angular (valoración)
    - \*Determinación de 5-Hidroximetilfurfural
- 2.- Preparación de las MIV de DHCL en Dx5%
- 3.- Evaluación física y ensayo HPLC de las mezclas intravenosas a 0,24, 48 y 72 horas

Nº. de MIV	Concentración (mg/ml)	Evaluación física y ensayo HPLC			
		t=0	t=24	t=48	t=72
1	1.6	std1	std1	std 1	std 1
		1a 1b	1a 1b	1a 1b	1a 1b
2	3.2	std 2	std 2	std 2	std 2
		2a 2b	2a 2b	2a 2b	2a 2b
3	1.6	std 3	std3	std 3	std 3
		3a 3b	3a 3b	3a 3b	3a 3b
4	3.2	std 4	std 4	std 4	std 4
		4a 4b	4a 4b	4a 4b	4a 4b
5	1.6	std 5	std 5	std 5	std 5
		5a 5b	5a 5b	5a 5b	5a 5b
6	3.2	std 6	std 6	std 6	std 6
		6a 6b std 7	6a 6b std 7	6a 6b std 7	6a 6b std 7



Acondicionamiento del cromatógrafo



determinación de pH por triplicado



Evaluación visual

# 5

## RESULTADOS

---

I. Las condiciones físicas iniciales de la solución inyectable de Clorhidrato de dopamina de los tres lotes en estudio se muestran en la tabla N°4.

Tabla N°4. Condiciones físicas iniciales de las ampollitas de Clorhidrato de dopamina de los tres laboratorios en estudio.

Nombre	<i>Inotropin</i> ®	<i>Drymalken</i> ®	<i>Dopamine HCL</i> ®	Especificaciones USP
Lote	103429	940510	81-206-DK	
Identidad HPLC	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
Cuantificación HPLC	101.10%	98.98%	101.88%	95-105%
pH	3.53	2.94	3.17	2.5-5.5
Aspecto de la solución	Incolora Inodora	Inodora ligeramente amarilla	Incolora Inodora	Incoloro, libre de partículas e Inodoro



2. Las condiciones físicas iniciales de la solución inyectable de Dextrosa al 5%, según los resultados obtenidos, son las siguientes.

*a) Rotación óptica*

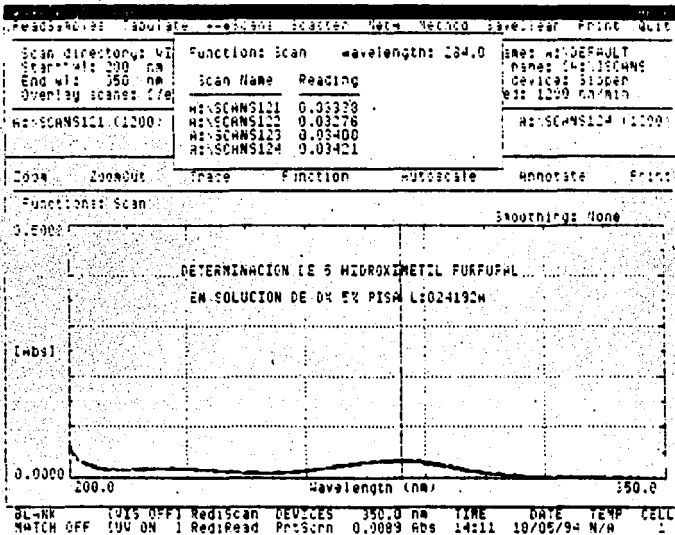
La rotación óptica de la muestra de dextrosa utilizada fué del 98 %. La USP establece un rango de 95-105% para el contenido de dextrosa en solución inyectable al 5%

*b) Determinación de 5 Hidróximetilfurfural*

La absorbancia de la solución de Dextrosa diluida según el método descrito anteriormente a 284 nm, es de 0.033

La USP indica que la absorbancia de esta solución no debe ser mayor de 0.25.

*Espectrograma de la solución de dextrosa al 5%*



FALLA DE ORIGEN

3. Las tablas 5 y 6 muestran la valoración de las MIV a las concentraciones de 1.6 mg/ml y 3.2 mg/ml respectivamente, durante el estudio de estabilidad.

Las tablas 7 y 8 muestran el aspecto de las MIV a las concentraciones de 1.6 mg/ml y 3.2 mg/ml respectivamente durante el periodo del estudio de estabilidad.

La tabla No 9 presenta la variación del pH del las MIV a las dos concentraciones estudiadas, durante el periodo del estudio.

Tabla Nº 5

Estabilidad de las MIV de Clorhidrato de Dopamina en solución de Dextrosa al 5%							
Concentración real 1.54 mg/ml <i>Temperatura ambiente</i>							
Nombre	Lote	Concentración (%)				Promedio (%)	C.V.
		t=0	t=24	t=48	t=72		
<i>Inotropin</i> ®	103429	91.0	90.86	93.0	95.75	92.70	2.5
<i>Drynaiken</i> ®	940510	93.23	93.36	92.81	94.11	93.38	0.58
<i>Dopamine HCL</i> ®	01-208-DK	98.59	99.20	99.61	98.25	98.91	0.62

**TESIS SIN PAGINACION**

**COMPLETA LA INFORMACION**

Tabla Nº 6

Estabilidad de las MIV de Clorhidrato de Dopamina en solución de Dextrosa al 5%							
Concentración real 2.96 mg/ml      Temperatura ambiente							
Nombre	Lote	Concentración (%)				Promedio (%)	C.V.
		t=0	t=24	t=48	t=72		
<i>Inotropin</i> ®	103429	93.70	93.06	93.36	94.82	93.74	0.62
<i>Drynalken</i> ®	940510	92.60	92.70	93.10	92.78	92.81	0.23
<i>Dopamine HCL</i> ®	81-206-DK	95.10	95.94	96.50	94.95	95.62	0.76

tabla Nº 7

Aspecto de las MIV de Clorhidrato de Dopamina en solución de Dextrosa al 5%			
Concentración real 1.54 mg/ml			
tiempo (hr)	<i>Inotropin</i> lote 103429	<i>Drynalken</i> lote 940510	<i>Dopamine HCL</i> lote 81-206-DK
0	Solución clara, transparente y sin partículas	Solución clara, transparente y sin partículas	Solución clara, transparente y sin partículas
24	S/C	S/C	S/C
48	S/C	S/C	S/C
72	S/C	S/C	S/C

S/C : sin cambios

tabla Nº 8

Aspecto de las MIV de Clorhidrato de Dopamina en solución de Dextrosa al 5% Concentración real 2.96 mg/ml			
tiempo (hr)	<i>Inotropin</i> lote 103429	<i>Drynalgen</i> lote 940510	<i>Dopamine HCL</i> lote 81-206-DK
0	Solución clara, transparente y sin partículas	Solución clara, transparente sin partículas	Solución clara, transparente y sin partículas
24	S/C	S/C	S/C
48	S/C	S/C	S/C
72	S/C	S/C	S/C

S/C : sin cambios

Las tablas 10 y 11 muestran los valores obtenidos del área de los picos cromatográficos de DHCL, para las mezclas intravenosas de los tres productos ensayados por duplicado de inyección para los tiempos de muestreo establecidos en el estudio.

Los valores de área mostrados en éstas tablas no están corregidos con referencia al área del promedio del heptaplicado de inyección del estándar para cada tiempo de muestreo.

**tabla 10. Valores de Area cromatográficas de las MIV de DHCL en Dx5% a 1.54 mg/ml**

MIV	Producto	Inyección	t = 0 h	t = 24 h	t = 48 h	t = 72 h
1	drynalken	a	38.0553	38.4856	36.7964	37.7157
		b	38.0713	38.1070	36.9321	38.3582
3	Inotropin	a	37.2463	37.1227	40.8579	38.7004
		b	37.0620	37.4158	38.8918	36.0195
5	Dopamine HCL	a	39.8449	40.6471	39.5776	39.9214
		b	40.6624	40.7085	39.5554	39.5013

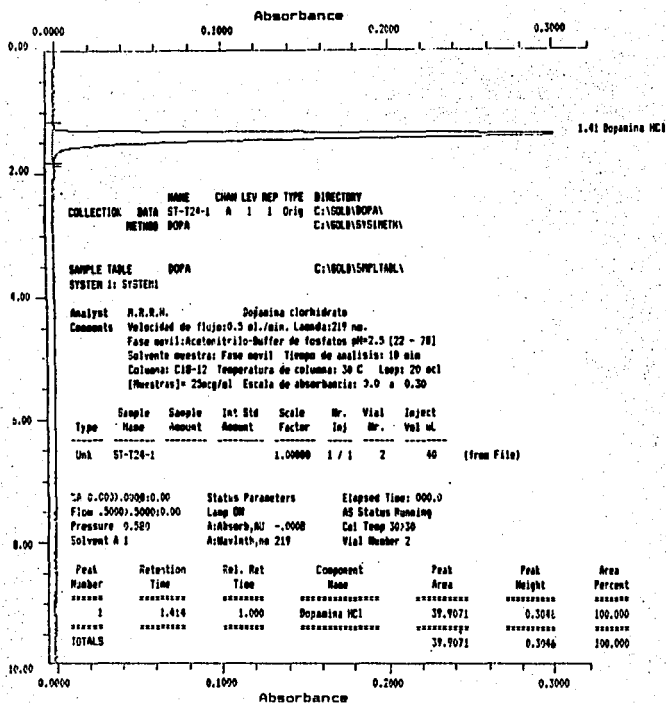
**tabla 11. Valores de Area cromatográficas de las MIV de DHCL en Dx5% a 2.96 mg/ml.**

MIV	Producto	Inyección	t = 0 h	t = 24 h	t = 48 h	t = 72 h
2	drynalken	a	37.8883	38.5087	36.9407	37.5401
		b	37.7199	37.5724	37.0201	37.4577
4	Inotropin	a	38.0608	38.1730	37.1485	38.5407
		b	38.1555	38.1009	37.0153	38.1106
6	Dopamine HCL	a	38.9283	39.4184	38.4041	38.7278
		b	38.7278	39.2954	38.2550	38.3333

# FALLA DE ORIGEN

## Cromatogramas típicos del estudio de estabilidad de las MIV a 1.6 mg/ml

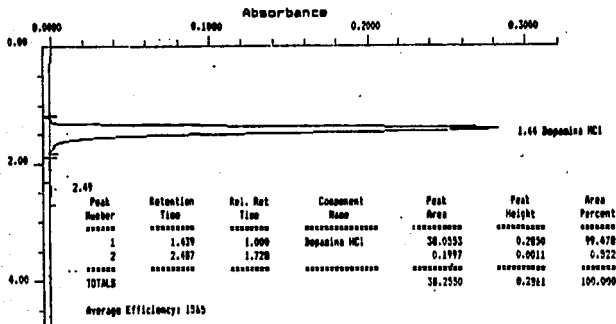
COLLECTION DATA ST-124-1 R 1 1 Orig C:\GOLD\B\G0P1  
 METHOD DOPA C:\GOLD\B\SYSTEM1  
 Std. USP  
 INJECTION TIME 11:47:17 5 OCT 1994  
 ANALYSIS 11:57:48 5 OCT 1994  
 REPORT 11:58:03 5 OCT 1994  
 SAMPLE TABLE DOPA C:\GOLD\B\SYSTEM1  
 SYSTEM 1: SYSTEM1



# FALLA DE ORIGEN

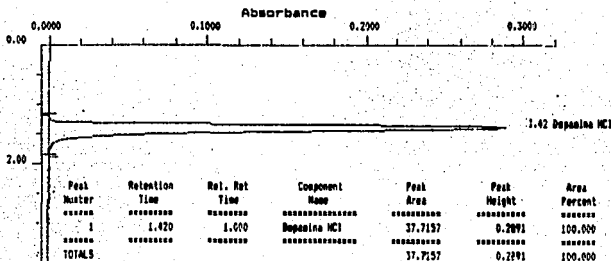
COLLECTION DATA NAME CHAN LEV REP TYPE DIRECTORY DRYNALKEN 1.6 mg/ml INJECTION TIME DATE  
 METHOD DOPA A 1 1 Orig C:\NOL\DIS\DOPA\ C:\NOL\DIS\BIMETH\ t. ANALYSIS 11:03:00 6 OCT 1994  
 REPORT 11:03:25 6 OCT 1994

SAMPLE TABLE DOPA C:\NOL\DIS\TABLE\  
 SYSTEM 1: SYSTEM1



COLLECTION DATA NAME CHAN LEV REP TYPE DIRECTORY INJECTION TIME DATE  
 METHOD DOPA A 1 1 Orig C:\NOL\DIS\DOPA\ C:\NOL\DIS\BIMETH\ ANALYSIS 12:04:23 7 OCT 1994  
 REPORT 12:15:25 7 OCT 1994

SAMPLE TABLE DOPA C:\NOL\DIS\TABLE\  
 SYSTEM 1: SYSTEM1





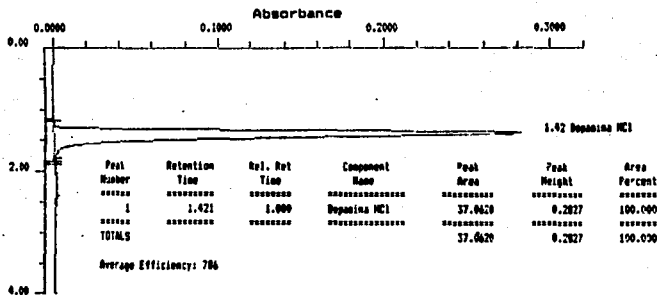
# FALLA DE ORIGEN

COLLECTION DATA 3-8  
 NAME CHAN LEV REP TYPE DIRECTORY  
 METHOD DOPA A 1 1 Orig C:\GOLD\SDOPA\ C:\GOLD\SYSTEM\

INOTROPIN 1.6

TIME DATE  
 INJECTION 13:51:06 4 OCT 1994  
 ANALYSIS 14:01:37 4 OCT 1994  
 REPORT 14:01:52 4 OCT 1994

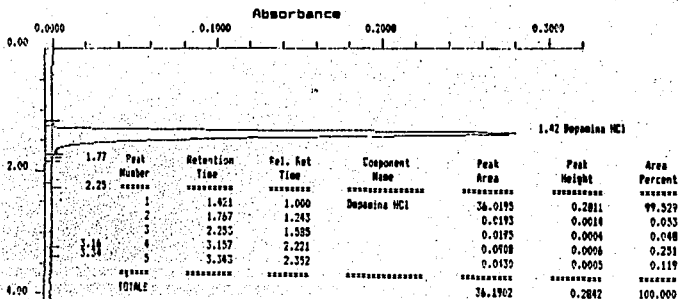
SAMPLE TABLE DOPA C:\GOLD\SHPLTAB\  
 SYSTEM 1: SYSTEM1



COLLECTION DATA 3-172-B  
 NAME CHAN LEV REP TYPE DIRECTORY  
 METHOD DOPA A 1 1 Orig C:\GOLD\SDOPA\ C:\GOLD\SYSTEM\

TIME DATE  
 INJECTION 13:42:30 7 OCT 1994  
 ANALYSIS 13:55:18 7 OCT 1994  
 REPORT 13:55:43 7 OCT 1994

SAMPLE TABLE DOPA C:\GOLD\SHPLTAB\  
 SYSTEM 1: SYSTEM1

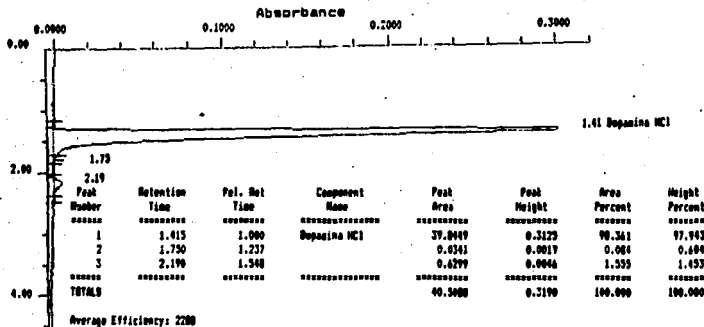


# FALLA DE ORIGEN

COLLECTION DATA S-8  
 NAME CHAN LEV REP TYPE DIRECTORY  
 METHOD DOPA A I I Orig C:\MSL\SDOPA\  
 C:\MSL\SYSTEM\

TIME DATE  
 INJECTION 16:44:42 4 OCT 1994  
 ANALYSIS 16:55:17 4 OCT 1994  
 REPORT 16:59:33 4 OCT 1994

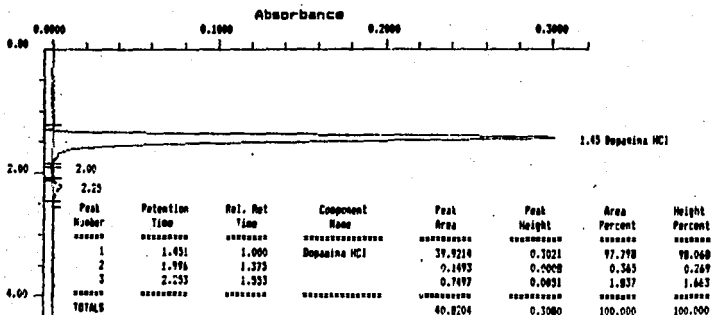
SAMPLE TABLE DOPA C:\MSL\SDOPA\  
 SYSTEM 1: SYSTEM1



COLLECTION DATA S-172-A  
 NAME CHAN LEV REP TYPE DIRECTORY  
 METHOD DOPA A I I Orig C:\MSL\SDOPA\  
 C:\MSL\SYSTEM\

TIME DATE  
 INJECTION 16:47:36 7 OCT 1994  
 ANALYSIS 16:56:18 7 OCT 1994  
 REPORT 16:58:38 7 OCT 1994

SAMPLE TABLE DOPA C:\MSL\SDOPA\  
 SYSTEM 1: SYSTEM1

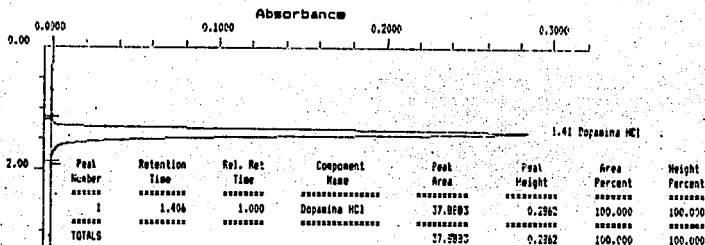


# FALLA DE ORIGEN

## Cromatogramas típicos del estudio de estabilidad de las MIV a 3.2 mg/ml

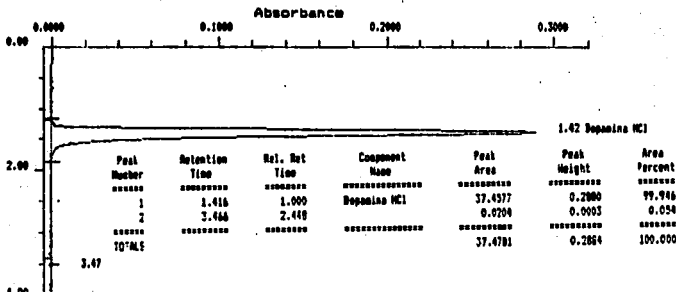
COLLECTION DATA NAME CHAN LEV REP TYPE DIRECTORY TIME DATE  
 2-A 2-A 4 1 1 Orig C:\GOLD\1\DCPA\ DRYNALKEN 3.2 INJECTION 12:08:06 4 OCT 1994  
 METHOD DCFA C:\GOLD\1\SYSTEM\ ANALYSIS 12:18:43 4 OCT 1994  
 REPORT 12:18:50 4 OCT 1994

SAMPLE TABLE DCPA C:\GOLD\1\SYSTEM\  
 SYSTEM 1: SYSTEM1



COLLECTION DATA NAME CHAN LEV REP TYPE DIRECTORY TIME DATE  
 2-772-B 2-772-B 4 1 1 Orig C:\GOLD\1\DCPA\ INJECTION 12:42:38 7 OCT 1994  
 METHOD DCPA C:\GOLD\1\SYSTEM\ ANALYSIS 12:55:21 7 OCT 1994  
 REPORT 12:55:41 7 OCT 1994

SAMPLE TABLE DCPA C:\GOLD\1\SYSTEM\  
 SYSTEM 1: SYSTEM1



# FALLA DE ORIGEN

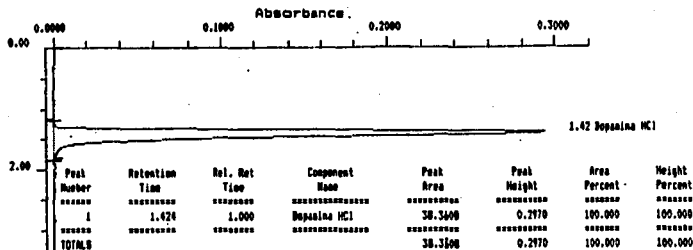
COLLECTION DATA 4-A  
 METHOD DOPA

INOTROPIN 3.2

NAME CHN LEV REP TYPE DIRECTORY  
 A 1 1 Orig C:\GOLD\SDOPA\  
 C:\GOLD\SYSTEM1

INJECTION TIME DATE  
 ANALYSIS 14:17:33 4 OCT 1994  
 REPORT 14:17:49 4 OCT 1994

SAMPLE TABLE DOPA  
 SYSTEM is SYSTEM1

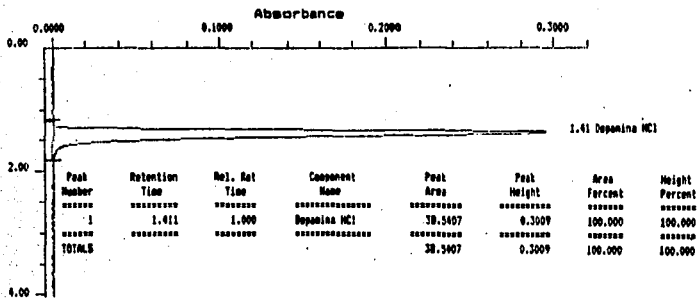


COLLECTION DATA 4-172-A  
 METHOD DOPA

NAME CHN LEV REP TYPE DIRECTORY  
 A 1 1 Orig C:\GOLD\SDOPA\  
 C:\GOLD\SYSTEM1

INJECTION TIME DATE  
 ANALYSIS 14:04:03 7 OCT 1994  
 REPORT 14:04:27 7 OCT 1994

SAMPLE TABLE DOPA  
 SYSTEM is SYSTEM1



# FALLA DE ORIGEN

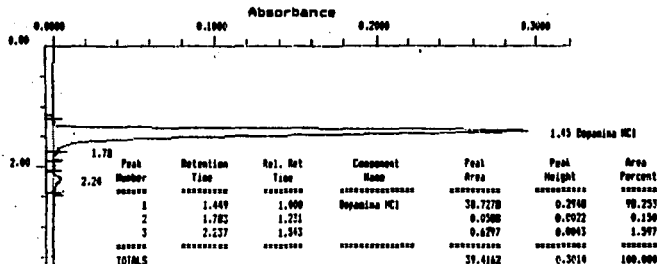
COLLECTION DATA 6-0  
METHOD DOPA

NAME CHM LEV REP TYPE DIRECTORY  
A 1 1 Orig C:\GOLD\SYSTEM\

Dopamine 3.2

TIME DATE  
INJECTION 15:31:09 4 OCT 1994  
ANALYSIS 15:41:46 4 OCT 1994  
REPORT 15:42:13 4 OCT 1994

SAMPLE TABLE DOPA  
SYSTEM 1: SYSTEM\ C:\GOLD\SYSTEM\

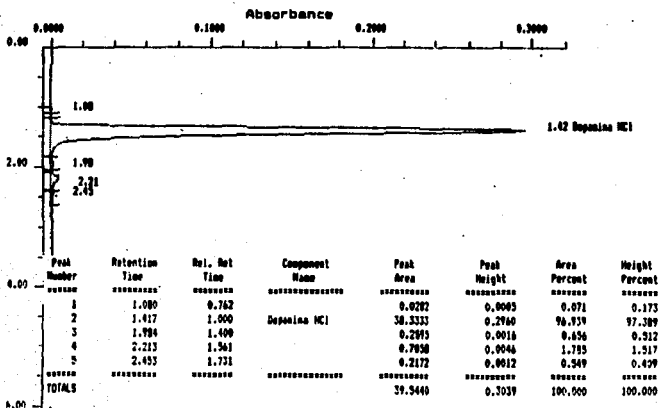


COLLECTION DATA 6-172-0  
METHOD DOPA

NAME CHM LEV REP TYPE DIRECTORY  
A 1 1 Orig C:\GOLD\SYSTEM\

TIME DATE  
INJECTION 13:30:18 7 OCT 1994  
ANALYSIS 13:49:10 7 OCT 1994  
REPORT 13:49:21 7 OCT 1994

SAMPLE TABLE DOPA  
SYSTEM 1: SYSTEM\ C:\GOLD\SYSTEM\



# 6

## DISCUSION

---

Los tres lotes de ampollas de solución de Clorhidrato de Dopamina cumplen satisfactoriamente con las especificaciones establecidas por la USP, es decir que se encontraban en perfectas condiciones iniciales para poder emplearse en el estudio de estabilidad. Así también, las determinaciones iniciales para la solución inyectable de Dextrosa al 5% indican que cumple con las especificaciones USP, por lo que fueron utilizadas para el estudio de estabilidad con plena confianza.

Puede considerarse la MIV de clorhidrato de dopamina en solución de Dextrosa al 5% estable a las dos concentraciones evaluadas, sin importar la procedencia farmacéutica del medicamento empleado para su preparación, esto se definió de acuerdo a los resultados obtenidos durante el periodo de observaciones analíticas efectuado desde el momento de la preparación hasta los tres días posteriores a la preparación y manteniendo las condiciones experimentales lo más representativas de la situación clínica real, en las que se pretende manejar la mezcla intravenosa dentro de la farmacia hospitalaria.

Revisando los datos desprendidos del análisis cromatográfico, principalmente a 1.6 mg/ml de DHCL en solución de Dextrosa al 5%, se observa que la MIV preparada con Drynalken no varía su concentración más del  $\pm 1\%$  con referencia a su composición inicial (93.23%) Esta afirmación queda reforzada con el cálculo del promedio de la cuantificación de DHCL a los 4 tiempos de muestreo, dando de 93.38% con un C.V. de 0.58%, considerándose estas variaciones no debidas a degradación, sino por inexactitudes experimentales imprevistas.

De la misma manera, el producto extranjero de Clorhidrato de Dopamina, Dopamine HCL, Para las dos concentraciones estudiadas, no varía su concentración inicial en solución de dextrosa 5% más del  $\pm 1\%$  y

el promedio de la valoración a los 4 tiempos de muestreo es casi idéntico al valor del % inicial.

La excepción sucede en el caso de Inotropin a concentración de 1.6 mg/ml, en el que ocurren resultados ilógicos, esto se observa claramente ya que la concentración a  $t=0$  es de 91% y la concentración final es de 95.8%, con estos resultados lo más razonable son factores experimentales no manejados adecuadamente. A concentración de 3.2 mg/ml se comporta de manera estable.

Por otra parte, queda claro que las concentraciones manejadas en las MIV de DHCL en DX5% no influyen significativamente en la estabilidad del aditivo.

Todas estas afirmaciones acerca de la aceptable estabilidad del Clorhidrato de Dopamina en solución de Dextrosa al 5% son aún más confiables y certeras debido al comportamiento físico de las MIV, ya que estas permanecen absolutamente sin cambios durante todo el periodo de prueba, lo mismo sucede con la determinación de pH, en las que no ocurren cambios significativos durante el periodo del ensayo para los tres lotes en estudio a las dos concentraciones trabajadas.

Corroborando lo obtenido con información ya reportada se menciona que una vez diluídas, las catecolaminas son relativamente inestables en solución acuosa, siendo sus principales vías de degradación reacciones tales como oxidación, ciclización y polimerización resultando en compuestos coloridos observados generalmente en soluciones desprotegidas.

En estudios previos, con condiciones diferentes a las de este trabajo, se concluye que la degradación es causada por factores tales como la presencia de oxígeno, calor, luz, pH y la presencia de elementos (trazas) tales como cobre, y otros metales pesados<sup>12</sup>.

Hasta la fecha, se reporta con mayor énfasis la degradación oxidativa de la dopamina resultando en productos terapéuticamente inactivos.

La autooxidación (reacción espontánea que ocurre bajo condiciones ambientales en presencia de oxígeno molecular y/o atmosférico) de fármacos fenólicos, catecolaminas y otros simpaticomiméticos relacionados es un problema común de estabilidad.

Newton et.al.<sup>13</sup> en su trabajo acerca de la estabilidad de dopamina en infusiones de glucosa al 5% siguiendo un método de autooxidación, establece que la eficacia farmacológica de las catecolaminas está

directamente relacionada con la estabilidad de los grupos hidroxifenólicos de la molécula (Ar-OH).

El anión fenóxido (Ar-O<sup>-</sup>) es más susceptible a la oxidación que el grupo no disociado Ar-OH y la velocidad de oxidación disminuye en el orden de las posiciones orto, meta y para.

Por otra parte, la estabilidad de las catecolaminas diluidas en soluciones de gran volumen está de gran manera influenciada por el pH más que por la temperatura. Se ha reportado que la degradación aumenta rápidamente por encima de un pH de 6, consecuentemente la dopamina es adicionada generalmente a infusiones glucosadas, ya que a un pH alcalino es mayor la autooxidación del grupo Ar-OH para formar quinonas, Ar=O, menos potentes simpaticomiméticamente.

Así pues la degradación por autooxidación se ve aumentada formalmente por encima de un pH de 6. Por lo tanto, sustituyendo un pKa típico de 9 para la mayoría de los grupos fenólicos ácidos en la sig.ecuación:

$$\% \text{ Ionización} = 100 / (1 + \text{antilog}(\text{pKa} - \text{pH}))$$

Es aparente que una pequeña cantidad (0.01% de ión fenóxido puede catalizar la oxidación de Ar-OH a Ar=O a un pH de 6.

Con lo anterior queda establecido que uno de los factores más críticos concernientes a la estabilidad del Clorhidrato de Dopamina es el pH de la solución final; la dopamina es más estable a un pH ácido, ya que a un pH alcalino por encima de 6.5, las partes catecolícas de la molécula son oxidadas produciendo materiales cromogénicos tales como las semiquinonas, quinonas y adenocromos, consecuentemente cualquier solución que exhiba un cambio de color o formación de un precipitado no deberá ser usada. Es recomendable que se determine el pH de la mezcla preparada.

Haciendo referencia a la fotoestabilidad, cuando el Clorhidrato de dopamina es adicionada a infusiones glucosadas, no es necesario proteger de la luz natural y/o fluorescente las soluciones preparadas, ya que se asegura una fotoestabilidad de 72 horas a temperatura ambiental.



## **CONCLUSIONES**

---

Con base en los resultados obtenidos; para las Mezclas Intravenosas a las concentraciones reales de 1.54 y 2.96 mg/ml (Concentraciones nominales de 1.6 y 3.2 mg/ml) de Clorhidrato de Dopamina en solución de dextrosa en agua inyectable al 5%, no se encontró diferencia significativa entre la valoración inicial y la valoración final del contenido de dopamina (no mayor de 1%) . Así mismo no se detectan cambios físicos notables en el aspecto de las MIV y el pH de las mezclas preparadas no varía considerablemente durante un periodo de 72 horas, por lo que el Clorhidrato de Dopamina es estable físicamente en solución de Dextrosa al 5%, en contenedores de vidrio, a las concentraciones estudiadas, a temperatura ambiente ( $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) y sin estricta protección de la luz, para los tres medicamentos ensayados.

Con esto queda establecido que hospitalariamente puede diluirse la solución de Clorhidrato de Dopamina con solución de Dextrosa al 5% en agua inyectable y puede ser mantenida hasta por tres días en conservación sin que se alteren significativamente sus propiedades iniciales.

ANEXO :  
**ASPECTOS GENERALES DE LA  
VALIDACION DEL METODO  
ANALITICO**

---

### **7.1 PRINCIPIO**

El método se basa en la separación del principio activo de los excipientes y/o productos de degradación a través de una columna C18.

La determinación cuantitativa se lleva a cabo con un detector de arreglo de diodos, a una longitud de onda de 219 nm.

### **7.2 PROCEDIMIENTO ANALITICO**

Las soluciones estándar y muestra son preparadas de la manera ya detallada anteriormente. Las condiciones cromatográficas, así como como la secuencia de inyección son las mismas que el método utilizado, y las determinaciones fueron hechas siempre con el mismo equipo.

### **7.3 EVALUACION**

#### **Especificidad**

El método permite separar los productos de degradación del Clorhidrato de Dopamina, el cual fué degradado experimentalmente con Hidróxido de sodio, peróxido de hidrógeno y ácido clorhídrico en una solución de fase móvil. Se anexan cromatogramas correspondientes.

## Linearidad

La linealidad del método se determinó utilizando tres concentraciones del estándar, cuyo valor medio es el utilizado para las soluciones inyectadas, estas concentraciones son 20, 25 y 30 mcg/ml. Las determinaciones se hicieron por triplicado. En la tabla 9 se presentan los resultados de las determinaciones y el cálculo de la regresión.

Tabla 9

<b>Linealidad del método analítico HPLC para determinar Clorhidrato de Dopamina en solución de Dextrosa al 8%</b>	
<b>mcg/ml</b>	<b>Area promedio</b>
20	32.3737
25	39.0796
30	48.0705

**Coefficiente de correlación : 0.9998**  
**Pendiente: 1.9857**  
**Intercepto : 0.8993**

## Replicación

Se realizó determinando el coeficiente de variación en determinaciones sucesivas de un estándar:

Determinación	Area
1	38.2322
2	38.3465
3	38.2806
4	38.2351
5	38.3584
6	38.1318

$$\bar{x} = 38.2641, \sigma = 0.08, \text{C.V.} = 0.22\%$$

## Precisión y Exactitud

En la siguiente tabla se presentan los resultados del decauplicado del análisis de una muestra estándar

$\mu$	$x_1$	$R_1$
104	106.44	102.02
104	106.02	101.62
104	103.93	99.62
104	104.36	100.03
104	104.01	99.69
104	104.08	99.76
104	103.63	99.33
104	105.33	100.96
104	102.16	97.92
104	103.30	99.01
$\bar{x} =$	104.33	99.99%
$\sigma =$	1.29	1.23
$\text{CV} =$	1.23	1.23%

$\mu$  = Contenido real de dopamina en porciento  
 $X_1$  = Contenido de dopamina, determinado experimentalmente,  
expresado en % de la cantidad declarada  
 $R_1$  = Recuperación individual  $100.X_1/m$

Número de determinaciones : 10  
Porcentaje de recuperación: 99.99%  
C.V. : 1.23%

La desviación relativa del método es de 1.23%, cumple con las especificaciones de precisión para métodos analíticos en el área farmacéutica. No más del 1.5% de desviación estándar relativa.

El porcentaje de recuperación obtenido en el análisis de una muestra estándar es de 99.99%, lo que indica que el método está dentro del rango de aceptación para exactitud de métodos analíticos, en el área farmacéutica (98 a 102%).

## **Cromatogramas de especificidad**

COLLECTION DATE 08/24/82  
 METHOD EPA

TIME 10:00  
 DATE 12 OCT 1982

COLLECTION DATE 08/24/82  
 METHOD EPA

TIME 10:00  
 DATE 12 OCT 1982

SAMPLE NO. 824  
 METHOD 1: EPA

*Carriero de Sordani  
 Secando en 60°C.*

SAMPLE NO. 824  
 METHOD 1: EPA

ANALYST A.R.A.  
 COMMENTS: *Remane filtrado*  
*Residuo en Frasco 3 al. Pico. Comen: 27 mg.*  
*Para mas informacion ver دفتر en metodo 821.12 - 22*  
*Informe numerado con serial. Tarea en analisis de*  
*Colores 20-4 Datas.*

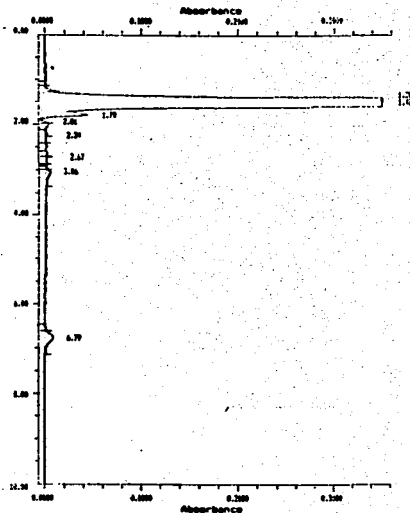
Type	Sample No.	Sample Name	Lot No.	Scale Factor	Gr. Wt.	Vol.	Rept. Vol. d.
wt	824			1.0000	1.13	37	68 (from file)

File: 9900-00001.00  
 M: 100-0-1000-0-0-00  
 Method: 4  
 Pressure: 0.000

Station Parameters  
 Channel: 4 00  
 Software: 8000  
 Software: 15, Jan 219

Element: Toluene  
 95 Series Summary  
 Cal. Type: 20.00  
 Val. Number: 27

Peak Number	Retention Time	Component Name	Concentration	Peak Area	Peak Height	Response Factor	Std. Dev.	Area Weight	Percent	Percent
1	1.003		0.000	0.000	0.0120	0.000	0.000	0.000	0.000	0.736
2	1.070		0.000	262.9122	1.2927	0.000	0.000	79.700	79.241	
3	1.709		0.000	0.0102	0.0079	0.000	0.000	2.282	2.061	
4	2.011		0.000	0.0043	0.0056	0.000	0.000	0.043	0.421	
5	2.227		0.000	0.1713	0.0086	0.000	0.000	0.000	0.000	
6	2.277		0.000	0.0219	0.0040	0.000	0.000	0.013	0.020	
7	3.043		0.000	0.0730	0.0047	0.000	0.000	0.252	0.297	
8	6.700		0.000	1.0066	0.0023	0.000	0.000	0.000	0.000	
TOTAL			0.000	211.664	1.0790			100.000	100.000	



**FALLA DE ORIGEN**

COMANDO DE DOMINICA.  
DE CAROLAS con M. O. H.

DATE TIME DATE TIME  
COLLECTION 1962 10:30 4 1 1 10:30  
METHOD PHEM 2-CHEM-PHEM

TIME DATE  
INSTRUM 191212 4 OCT 1952  
ANALYST 191214 6 OCT 1952  
MODE 191215 8 OCT 1952

DATE TIME DATE TIME  
COLLECTION 1962 10:30 4 1 1 10:30  
METHOD PHEM 2-CHEM-PHEM

TIME DATE  
INSTRUM 191212 6 OCT 1952  
ANALYST 191214 8 OCT 1952  
MODE 191215 8 OCT 1952

SAMPLE NO. 4026  
SPEND 1-1-57

SAMPLE NO. 4026  
SPEND 1-1-57

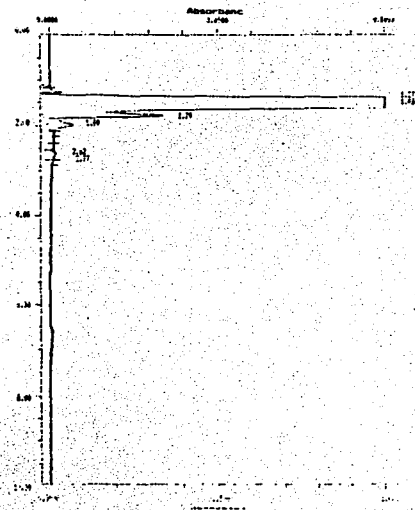
ANALYST J. L. A. WITTE PHEM. IMPROVA. ELEMENT.  
COMMENTS In order to obtain trace on collector in flow unit,  
flow meter is connected to detector on detector unit. 5 12278  
SLOPE of collector flow unit.  
LATCH OPERATIONAL 22 - 200 mg  
Wavelength of filter: 6.3 m. μ.

Flow	Sample	Sample	Int. Std.	Scale	Dr. Inj.	Total	Inject
Rate	Vol.	Amount	Amount	Factor	Vol.	Vol.	Vol.
100	1000	1.0000	1.171	4	43		

Flow 1000.00 ml/min  
10 100.0-100.00  
Detector 4 1  
Pressure 0.427

Static Parameters  
Channel: 8.20  
Attenuation: 0.0002  
Auto 100.00 219

Peak	Retention	Concn't	Concentration	Normalized	Peak	Zone	Response	Int. Std.	Area	Height
Number	Time	Rate	μ g. Concentration	Concentration	Area	Height	Factor	Area	Percent	Percent
1	1.171	0.000	0.00	0.1254	0.0000	0.000	0.201	0.212		
2	1.411	0.000	0.00	132.760	1.5067	0.000	0.000	97.541	96.700	
3	1.702	0.000	0.00	2.1279	0.6200	0.000	0.000	1.081	2.701	
4	1.708	0.000	0.00	1.1049	2.6471	0.000	0.100	0.207	0.612	
5	2.025	0.000	0.00	0.1161	0.0000	0.000	0.000	0.000	0.001	
6	2.217	0.000	0.00	1.0702	0.2049	0.000	0.107	0.118	0.423	
TOTAL		0.000	0.00	149.632	1.7723			100.000	100.000	



FALLA DE ORIGEN



*Comodoro de Rivadavia.  
DESCRIPCION DEL POZO*

COLECTOR: 0000 0002 0 1 1 0 00  
 CUBIERTA: CUBIERTA  
 CUBIERTA: CUBIERTA

TPO: 000  
 DIRECCION: 06.11.06 6 DEZ 1905  
 OBSERVACION: 06 DEZ 1905  
 OBSERVACION: 06 DEZ 1905

COLECTOR: 0000 0002 0 1 1 0 00  
 CUBIERTA: CUBIERTA  
 CUBIERTA: CUBIERTA

TPO: 000  
 DIRECCION: 06.11.06 6 DEZ 1905  
 OBSERVACION: 06 DEZ 1905  
 OBSERVACION: 06 DEZ 1905

USO: 0000 0002 0 1 1 0 00  
 CUBIERTA: CUBIERTA

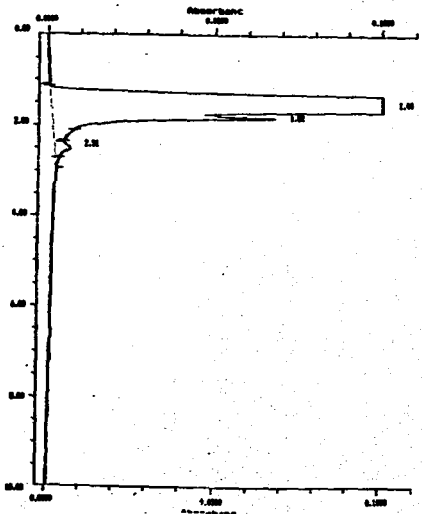
USO: 0000 0002 0 1 1 0 00  
 CUBIERTA: CUBIERTA

Observaciones:  
 Se usó el sistema de medición de flujo por el método de la tubería.  
 Para medir la velocidad se usó el método de la tubería.  
 Se usó el método de la tubería.  
 Se usó el método de la tubería.  
 Se usó el método de la tubería.

Tip	Quant	Unit	Factor	Unit	Quant	Unit
Tip	Quant	Unit	Factor	Unit	Quant	Unit

Flow: 0000.0000.00  
 00 000000.00  
 Subst: 0 1  
 Primary: 0.000

Flow	Concentration	Flow	Concentration	Flow	Concentration	Flow	Concentration
1	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
2	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
3	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000



FALLA DE ORIGEN

COLLECTION DATE: 12/12/54  
 TIME: 10:00 AM  
 LOCATION: FALLA DE ORIGEN

ANALYST: J. H. ...  
 DATE: 12/12/54

COLLECTION DATE: 12/12/54  
 TIME: 10:00 AM  
 LOCATION: FALLA DE ORIGEN

ANALYST: J. H. ...  
 DATE: 12/12/54

SAMPLE TITLE: FALLA DE ORIGEN

SAMPLE TITLE: FALLA DE ORIGEN

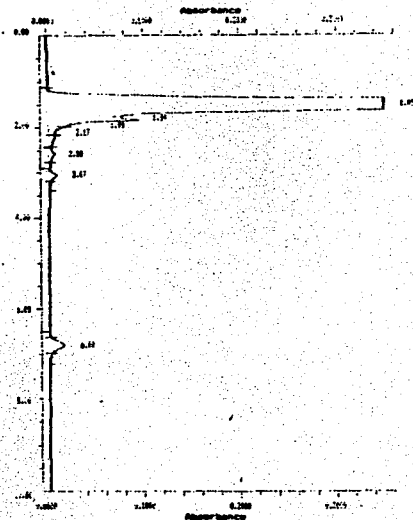
*Descubrimiento con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
 Combinado de Laminas.*

ANALYST: J. H. ...  
 COMMENTS: ...

Date	Sample	Prep	Scale	Vol.	Final	Notes
Year	Number	Method	Amount	Factor	Vol.	Vol.
12/12/54	...	...	...	...	...	...

...  
 ...  
 ...

No.	Element	Concentration	Vol.	Factor	Final	Notes
...	...	...	...	...	...	...
1	...	...	...	...	...	...
2	...	...	...	...	...	...
3	...	...	...	...	...	...
4	...	...	...	...	...	...
5	...	...	...	...	...	...
6	...	...	...	...	...	...
7	...	...	...	...	...	...



FALLA DE ORIGEN



DATE: 01/11/1993  
 TIME: 08:00  
 COLLECTION: 0001  
 ANALYST: SCA

DATE: 12/01/1992  
 TIME: 12:00  
 COLLECTION: 0001  
 ANALYST: SCA

SAMPLE TABLE: 0001  
 ANALYST: SCA

*Ciudadano de Donamira.  
 Sucursal de HCL.*

ANALYST: SCA  
 COMMENTS:

Type	Scale	Sample Weight	Net Wt	Scale Factor	% In	Wt	Wt %
01	0.0001	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000

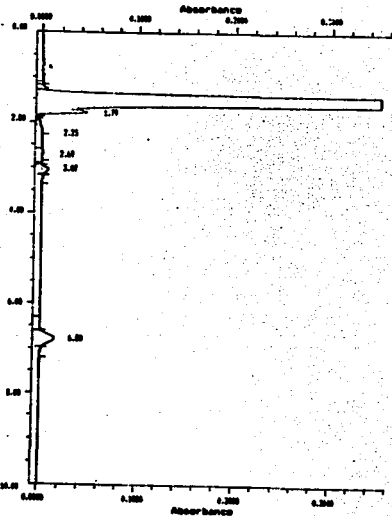
Flow: 0.0001, 0.0001, 0.0001  
 Station Parameters: Element Code: 0.00  
 Ca: 100.0000, 0.0000  
 Element Code: 0.00  
 Ca: 100.0000, 0.0000  
 Element Code: 0.00  
 Ca: 100.0000, 0.0000

Peak Number	Retention Time	Concentration ug/g	Peak Area	Peak Height	Response Factor	Net Area	Height	Percent
1	1.267	0.0000	1.1226	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
2	1.407	0.0000	17.1700	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
3	1.700	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
4	2.290	0.0000	1.1274	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
5	2.400	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
6	3.000	0.0000	0.7000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
7	4.000	0.0000	1.1200	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
TOTAL		0.0000	29.6072	2.1000				

DATE: 01/11/1993  
 TIME: 08:00  
 COLLECTION: 0001  
 ANALYST: SCA

DATE: 12/01/1992  
 TIME: 12:00  
 COLLECTION: 0001  
 ANALYST: SCA

SAMPLE TABLE: 0001  
 ANALYST: SCA



FALLA DE ORIGEN

## **Cromatograma típico de replicación**

## Absorbance

Reinhold.

DATE: 01-11-58  
 TIME: 12:15 PM  
 OPERATOR: J. J. Gray  
 SAMPLE NO: C-101-100-101

DATE: 01-11-58  
 TIME: 12:15 PM  
 OPERATOR: J. J. Gray

DATE: 01-11-58  
 TIME: 12:15 PM  
 OPERATOR: J. J. Gray

DATE: 01-11-58  
 TIME: 12:15 PM  
 OPERATOR: J. J. Gray

SAMPLE NO: C-101-100-101  
 OPERATOR: J. J. Gray

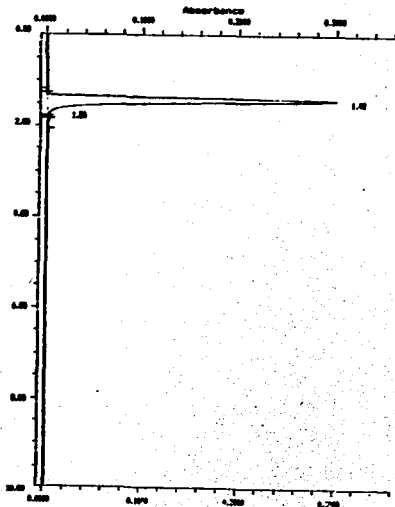
SAMPLE NO: C-101-100-101  
 OPERATOR: J. J. Gray

Method: P.P.S.S. (Spectrophotometer)  
 Comments: Wavelength: 410 m $\mu$ . Path: 1.00 cm.  
 Filter: No. 1. Slit: 2 mm.  
 Solution: 0.1% solution of substance in water.

Type	Sample No.	Sample Name	Vol. (ml)	Scale	Factor	W. (cm)	W. (m $\mu$ )	W. (m $\mu$ )	W. (m $\mu$ )
1	0-1		1.000	1.71	10	410			(See File)

File: 100-100-101-10  
 Name: P.P.S.S. (Spectrophotometer)  
 Comment: Wavelength: 410 m $\mu$ . Path: 1.00 cm.  
 Filter: No. 1. Slit: 2 mm.  
 Pressure: 0.10

Path	Wavelength	Wavelength	Wavelength	Wavelength	Wavelength	Wavelength	Wavelength	Wavelength	Wavelength
Number	Type	Wavelength	Wavelength	Wavelength	Wavelength	Wavelength	Wavelength	Wavelength	Wavelength
1	1.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
2	1.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
100.1		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000



FALLA DE ORIGEN

# **Cromatogramas de precisión y exactitud**

FALLA DE ORIGEN

*H. Rojas*

DATE: 08 OCT 1992 TIME: 17:00:00  
 COLLECTION: 000 142-1 0 1 1 010 C:\MSD\142001  
 METHOD: A24 C:\MSD\142001

DATE: 08 OCT 1992  
 COLLECTION: 142001 12 OCT 1992  
 METHOD: A24 17:00:00 12 OCT 1992  
 REPORT: A24001 12 OCT 1992

SAMPLE NO: 004 C:\MSD\142001  
 SYSTEM: 1: 01000

DATE: 08 OCT 1992 TIME: 17:00:00  
 COLLECTION: 000 142-1 0 1 1 010 C:\MSD\142001  
 METHOD: A24 C:\MSD\142001

DATE: 08 OCT 1992  
 COLLECTION: 142001 12 OCT 1992  
 METHOD: A24 17:00:00 12 OCT 1992  
 REPORT: A24001 12 OCT 1992

SAMPLE NO: 004 C:\MSD\142001  
 SYSTEM: 1: 01000

Analyst: J.J.R.S.  
 Comment: Inyección de 1 µl de muestra. Llamada 719 no.  
 Para nivelación de la línea de base se usó el método de 2.2 (22 - 70)  
 Se usó el método de integración de picos. Todos los picos se integraron.  
 Columna: 150 µm.

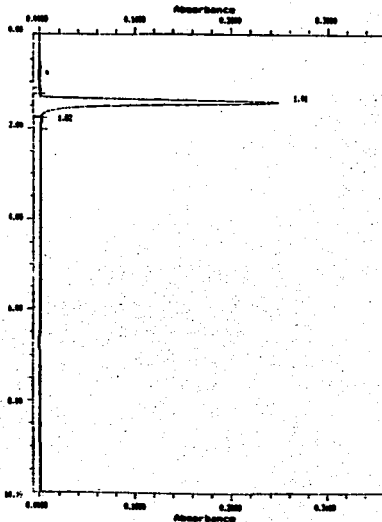
Sample Type	Sample Name	Int. Method	Scale Factor	Wt. %	Peak No.	Area	Height
000	000-1	1.0000	1.71	10	40		(Area File)

Flow: 0.000, 0.000, 0.000  
 Inlet: 0.000, 0.000, 0.000  
 Solvent: 0.1  
 Pressure: 0.120

Method Parameters  
 Channel: 0 00  
 Acquisition: 0.120  
 Peak Number: 10

Element: 14.00  
 00 0000 Average  
 Cal: 14.00  
 Peak Number: 10

Peak Number	Retention Time	Component Name	Concentration % w/w	Peak Area	Peak Height	Response Factor	Int. Factor	Det. Limit	Area Percent	Height Percent
1	1.011		0.0000	21.7400	0.2974	0.0000	0.0000	99.999	99.999	99.999
2	1.022		0.0000	0.2500	0.0021	0.0000	0.0000	0.100	0.102	0.102
1774.3			0.0000	21.7350	0.2963			100.000	100.000	100.000



FALLA DE ORIGEN



COLLECTION DATE 05/11/82 TIME 08:23:19  
 METHOD 074

INJECTION 05/11/82 08:23:19  
 ANALYSIS 05/11/82 08:23:19  
 REPORT 05/11/82 08:23:19

SAMPLE TABLE 074  
 SYSTEM IS 05/11/82

Method 05/11/82  
 Comments 05/11/82  
 05/11/82  
 05/11/82  
 05/11/82

Time	Sample Name	Sample Assmt	Int Std Amount	Scale Factor	Wt. %	Wt. %	Wt. %
0.00	05/11/82		1.0000	1.00	17	00	(from file)

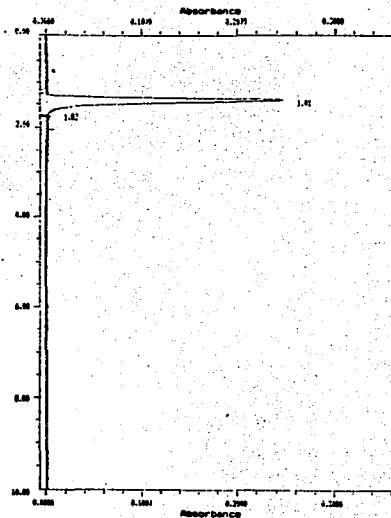
File 05/11/82  
 05/11/82  
 05/11/82  
 05/11/82

Peak	Retention Time	Concentration	Area	Height	Response	Rel. Ret	Area	Height
1	0.00	0.000	11.5742	0.7670	0.000	0.000	99.430	99.362
2	0.00	0.000	1.1728	1.0012	0.000	0.000	0.300	0.400
TOTAL		0.000	11.7468	0.7670			100.000	100.000

COLLECTION DATE 05/11/82 TIME 08:23:19  
 METHOD 074

INJECTION 05/11/82 08:23:19  
 ANALYSIS 05/11/82 08:23:19  
 REPORT 05/11/82 08:23:19

SAMPLE TABLE 074  
 SYSTEM IS 05/11/82



FALLA DE ORIGEN

NAME: CASHLEY REP FIVE DIRECTOR  
 COLLECTOR: JIM WALKER  
 DATE: 12/22/93  
 ANALYST: JIM WALKER  
 REPORT: 12/22/93

TIME: 11:22 AM  
 DATE: 12/22/93  
 ANALYST: JIM WALKER  
 REPORT: 12/22/93

NAME: CASHLEY REP FIVE DIRECTOR  
 COLLECTOR: JIM WALKER  
 DATE: 12/22/93  
 ANALYST: JIM WALKER  
 REPORT: 12/22/93

TIME: 11:22 AM  
 DATE: 12/22/93  
 ANALYST: JIM WALKER  
 REPORT: 12/22/93

SAMPLE NAME: 809  
 QUANTITY: 0.1000g

SAMPLE NAME: 809  
 QUANTITY: 0.1000g

ANALYST: J.P.P.  
 COMMENTS: 1. Sample identified as 809. 2. Sample identified as 809. 3. Sample identified as 809. 4. Sample identified as 809. 5. Sample identified as 809. 6. Sample identified as 809. 7. Sample identified as 809. 8. Sample identified as 809. 9. Sample identified as 809. 10. Sample identified as 809. 11. Sample identified as 809. 12. Sample identified as 809. 13. Sample identified as 809. 14. Sample identified as 809. 15. Sample identified as 809. 16. Sample identified as 809. 17. Sample identified as 809. 18. Sample identified as 809. 19. Sample identified as 809. 20. Sample identified as 809. 21. Sample identified as 809. 22. Sample identified as 809. 23. Sample identified as 809. 24. Sample identified as 809. 25. Sample identified as 809. 26. Sample identified as 809. 27. Sample identified as 809. 28. Sample identified as 809. 29. Sample identified as 809. 30. Sample identified as 809. 31. Sample identified as 809. 32. Sample identified as 809. 33. Sample identified as 809. 34. Sample identified as 809. 35. Sample identified as 809. 36. Sample identified as 809. 37. Sample identified as 809. 38. Sample identified as 809. 39. Sample identified as 809. 40. Sample identified as 809. 41. Sample identified as 809. 42. Sample identified as 809. 43. Sample identified as 809. 44. Sample identified as 809. 45. Sample identified as 809. 46. Sample identified as 809. 47. Sample identified as 809. 48. Sample identified as 809. 49. Sample identified as 809. 50. Sample identified as 809. 51. Sample identified as 809. 52. Sample identified as 809. 53. Sample identified as 809. 54. Sample identified as 809. 55. Sample identified as 809. 56. Sample identified as 809. 57. Sample identified as 809. 58. Sample identified as 809. 59. Sample identified as 809. 60. Sample identified as 809. 61. Sample identified as 809. 62. Sample identified as 809. 63. Sample identified as 809. 64. Sample identified as 809. 65. Sample identified as 809. 66. Sample identified as 809. 67. Sample identified as 809. 68. Sample identified as 809. 69. Sample identified as 809. 70. Sample identified as 809. 71. Sample identified as 809. 72. Sample identified as 809. 73. Sample identified as 809. 74. Sample identified as 809. 75. Sample identified as 809. 76. Sample identified as 809. 77. Sample identified as 809. 78. Sample identified as 809. 79. Sample identified as 809. 80. Sample identified as 809. 81. Sample identified as 809. 82. Sample identified as 809. 83. Sample identified as 809. 84. Sample identified as 809. 85. Sample identified as 809. 86. Sample identified as 809. 87. Sample identified as 809. 88. Sample identified as 809. 89. Sample identified as 809. 90. Sample identified as 809. 91. Sample identified as 809. 92. Sample identified as 809. 93. Sample identified as 809. 94. Sample identified as 809. 95. Sample identified as 809. 96. Sample identified as 809. 97. Sample identified as 809. 98. Sample identified as 809. 99. Sample identified as 809. 100. Sample identified as 809.

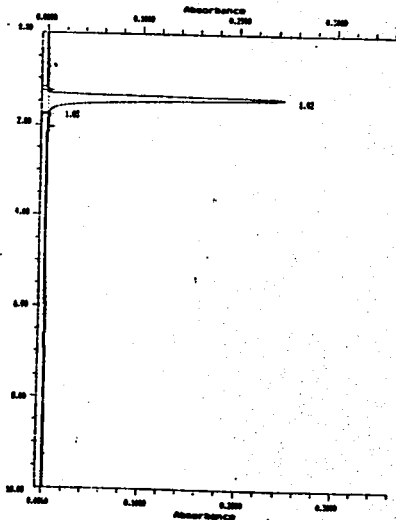
Peak	Sample Name	Sample Amount	Int. Std. Amount	Scale Factor	Wt. %	Peak Area	Height
1	809	0.1000	1.11	10	46	(from file)	

File: 0000,0000,00  
 C:\MSD\000,000,00  
 Element: 1  
 Element: 2  
 Element: 3

Method Parameters  
 Channel: 809  
 Reference: 809  
 Acquisition: 809

Element Time: 0.00  
 All Element Timing  
 Cell Type: 809  
 Peak Number: 809

Peak Number	Retention Time	Component Name	Concentration (ppm)	Peak Area	Peak Height	Response Factor	Rel. Ret.	Rel. Area	Height
1	1.452	809	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
2	1.873	809	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
TOTALS			0.0000	0.0000	0.0000				



FALLA DE ORIGEN

NAME CHEM LYS REP TYPE ANALYST  
 COLLECTOR DATA SPEC-4 A 1 1 014 C:\MSDCHEM\1  
 METHOD M04 C:\MSDCHEM\1

TIME DATE  
 INJECTION 17:25:17 12 OCT 1992  
 ANALYSIS 17:45:48 12 OCT 1992  
 REPORT 17:46:29 12 OCT 1992

SAMPLE NAME SP4 C:\MSDCHEM\1  
 METHOD LA SYSTEM

ANALYST E.R.P.S. Reagents: chloride  
 COMMENTS Nitric acid to 10.0% v/v, Lanthanum 10% w/v  
 Flow rate: 0.5 mL/min, 10 min, 10 min, 10 min, 10 min  
 Solvent: water, 10 min, 10 min, 10 min, 10 min  
 Column: C18-4, 10 min

File	Sample Name	Int. S/N	Scale Factor	Dr. In	Vol. In	Inject. Vol. (ul)
04	SPEC-4	1.3000	1 / 1	19	00	(from file)

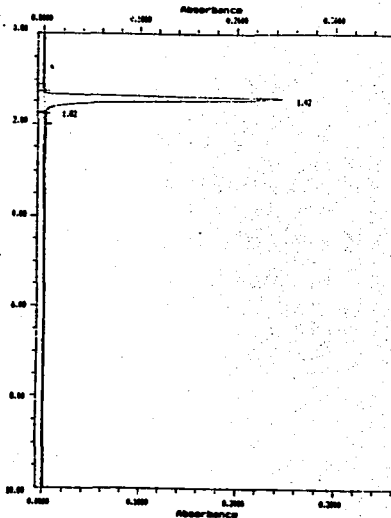
File: 0001, 0002, 0003, 0004  
 10 (0.010), 0.1 (0.010)  
 10 (0.010), 0.1 (0.010)  
 10 (0.010), 0.1 (0.010)  
 10 (0.010), 0.1 (0.010)

Peak Number	Retention Time	Component Name	Concentration (ppm)	Peak Area	Peak Height	Response Factor	Det. Time	Int. Area	Weight Percent
1	1.416		0.000	21.211	0.2400	0.0000	0.0000	99.222	99.222
2	1.829		0.000	0.253	0.0011	0.0000	0.0000	0.420	0.420
TOTAL			0.000	21.464	0.2407			99.642	99.642

NAME CHEM LYS REP TYPE ANALYST  
 COLLECTOR DATA SPEC-4 A 1 1 014 C:\MSDCHEM\1  
 METHOD M04 C:\MSDCHEM\1

TIME DATE  
 INJECTION 17:25:17 12 OCT 1992  
 ANALYSIS 17:45:48 12 OCT 1992  
 REPORT 17:46:29 12 OCT 1992

SAMPLE NAME SP4 C:\MSDCHEM\1  
 METHOD LA SYSTEM



FALLA DE ORIGEN

NAME CHEM-1 A I I Dia (1-10-1994)  
 COLLECTOR SENA  
 METHOD 824 (1-10-1994)

TIME DATE  
 INJECTION 12:47:47 12 DEC 1993  
 ANALYSIS 12:52:19 12 DEC 1993  
 REPORT 12:55:10 12 DEC 1993

NAME CHEM-1 A I I Dia (1-10-1994)  
 COLLECTOR SENA  
 METHOD 824 (1-10-1994)

TIME DATE  
 INJECTION 12:49:47 12 DEC 1993  
 ANALYSIS 12:55:16 12 DEC 1993  
 REPORT 12:56:29 12 DEC 1993

SAMPLE TABLE 824 (1-10-1994)  
 METHOD 824

SAMPLE TABLE 824 (1-10-1994)  
 METHOD 824

Analyte U.S.P.S. Benzene Concentrations  
 Comments Volúmenes de Inyección de 10 µl, Llenado 120 µl.  
 Para concentración de Inyección de 10 µl (12 - 70)  
 Solución muestra/Inyección de muestra. Tiempo de análisis 120 µl.  
 Columna DB-4 Inyecta.

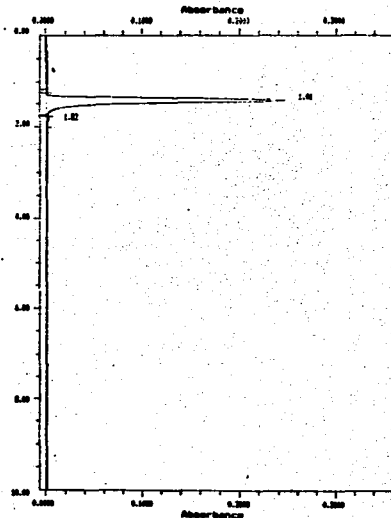
Sample Name	Sample Weight	IPI Std	Scale Factor	Dr. No.	Wtd. (µg)	Injct. Vol. (µl)
21	CHE-5		1.0000	1 / 1	20	40 (Area File)

File: 2081.2081.A  
 In: 100.0-100.0-A-00  
 Solvent: 0.1  
 Pressure: 0.120

Labels Parameters: Channel: 0 00  
 Channels: 00 .0000  
 In: 100.0-100.0-A-00

Element Time: 6.00  
 45 Thirds Average  
 Cell Temp: 300.0  
 Wtd. Number: 2

Peak Number	Retention Time	Component Name	Concentration (µg/ml)	Peak Area	Peak Height	Response Factor	Det. Time	Det. Area	Height Percent
1	1.011		0.000	21.000	0.2002	0.0000	0.0000	90.151	90.150
2	1.027		0.000	0.1362	0.2052	0.0000	0.0000	0.420	0.400
TOTAL			0.000	21.1362	0.2000			100.000	100.000



FALLA DE ORIGEN

**ANALYSIS**  
**COLLECTION** 8800 242-6 0 1 1 810 21423-2074  
**METHOD** 8274 21423-141274

**TIME**  
**INJECTION** 11/17/76 12 23 270  
**ANALYSIS** 11/17/76 12 26 240  
**REPORT** 11/17/76 12 27 170

**ANALYSIS**  
**COLLECTION** 8800 242-6 0 1 1 810 21423-2074  
**METHOD** 8274 21423-141274

**TIME**  
**INJECTION** 11/17/76 12 23 270  
**ANALYSIS** 11/17/76 12 26 240  
**REPORT** 11/17/76 12 27 170

**SAMPLE NO** 8800 21423-141274  
**INSTRUMENT** 8274

**SAMPLE NO** 8800 21423-141274  
**INSTRUMENT** 8274

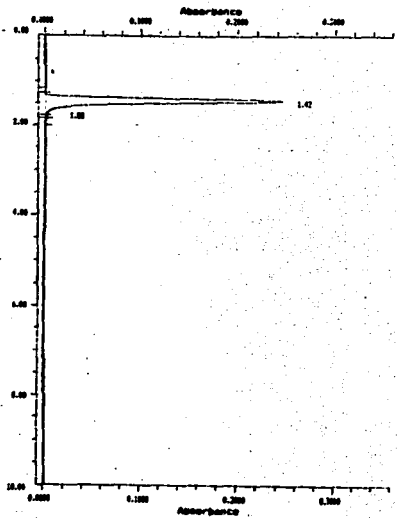
**Analyte** P.P.A.A. *Benzeno clorobado*  
**Comments** *Relección de 10.0 ml. por 1.0 ml. de 100 mg. de P.P.A.A. en 10 ml. de metanol.*  
*Una muestra de 10.0 ml. de la muestra en 10 ml. de metanol.*  
*Se levo a analizar en el anal. T. de 10.0 ml. de metanol en el Columna 100-3.*

Type	Sample No.	Sample Amt.	Std Amt.	Scale Factor	Wt. %	Val. Found	Std. Val.
St	242-6		2.0000	1 / 1	21	00	1000.0000

**File** 3000, 3000, 0.00 *Exten Parameters* *Elution Time: 0.02*  
**INSTRUMENT** 8274 *Class: 1 & 2* *MS Scan Range: up*  
**Detector** 81 *Response: 0.0000* *Col Temp: 21.30*  
**Pressure** 0.450 *Reference: 217* *Val. Number: 11*

Peak Number	Retention Time	Comment	Concentration	Peak Area	Peak Height	Response Factor	Std. Dev.	Area %	Height %
1	1.015		0.0000	21.4922	0.21001	0.0000	0.0000	99.999	99.979
2	1.020		0.0000	0.0672	0.00021	0.0000	0.0000	0.130	0.120
TOTAL			0.0000	21.559	0.21000			100.000	100.000

FALLA DE ORIGEN



NAME CHM LEV REP PYPE SUBSTRIP  
 COLLECTION DATA SDC-7 8 1 1 W-1 C:\MSDC\2594  
 METHOD NONE C:\MSDC\SYSTEM

TIME DATE  
 COLLECTION 18:22:29 12 OCT 1993  
 ANALYSIS 18:22:49 12 OCT 1993  
 REPORT 18:22:59 12 OCT 1993

NAME CHM LEV REP PYPE SUBSTRIP  
 COLLECTION DATA SDC-7 8 1 1 W-1 C:\MSDC\2594  
 METHOD NONE C:\MSDC\SYSTEM

TIME DATE  
 COLLECTION 18:22:29 12 OCT 1993  
 ANALYSIS 18:22:49 12 OCT 1993  
 REPORT 18:22:59 12 OCT 1993

SAMPLE TABLE NONE C:\MSDC\SYSTEM  
 SYSTEM IS SYSTEM

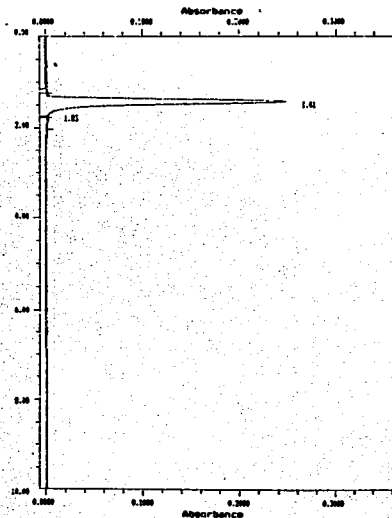
SAMPLE TABLE NONE C:\MSDC\SYSTEM  
 SYSTEM IS SYSTEM

Analyst P.R.P.N. INGENIERO QUIMICO  
 Comments MUESTRA DE FICHA 3.3 AL PUNTO. LIMPIO 2/23/93.  
 Fase analitica: 2.0 ml. Buffer de extracción pH 2.5 (22 - 30)  
 Solvente: metanol:agua fase móvil. Tiempo de análisis: 10 min.  
 Columna: C18-4 Beckman.

Type	Sample Name	Sample Amount	Int Std Amount	Scale Factor	W. Factor	Peak No.	Report Vol
Dr	SDC-7	1.00000	1.711	22	90		(from File)

File : J:\MSDC\2594\01.D Data Parameters Eluent Flow : 1.00  
 CA 100.0-100.0-0.0 Channel 8 80 MS Status Summary  
 Solvent 0 1 0-100% MeOH -0.000 Cell Temp 300.00  
 Pressure 0.044 0-100% MeOH 219 Peak Number 22

Peak	Retention Time	Component Name	Concentration	Peak Area	Peak Height	Response Factor	Rel. Ret	Area Percent	Height Percent
1	1.414		0.2632	11.9111	0.25749	0.0000	0.0000	99.916	99.970
2	1.823		0.0000	1.1581	0.00130	0.0000	0.0000	0.790	0.322
TOTAL			0.0000	12.1122	0.26077			100.000	100.000



FALLA DE ORIGEN

NAME: NAME LAB: REP: TYPE: DESCRIPTION:  
 COLLECTION DATE: SPEC-6 6 1 1 894 C:\MS-DOS\DATA  
 METHOD: 894

TIME: DATE:  
 SAMPLED: 16-11-88 12:57:191  
 ANALYZED: 08-11-88 12:57:191  
 REPORT: 16-11-88 12:57:191

NAME: NAME LAB: REP: TYPE: DESCRIPTION:  
 COLLECTION DATE: SPEC-6 6 1 1 894 C:\MS-DOS\DATA  
 METHOD: 894

TIME: DATE:  
 SAMPLED: 16-11-88 12:57:191  
 ANALYZED: 08-11-88 12:57:191  
 REPORT: 16-11-88 12:57:191

SAMPLE NAME: 894 C:\MS-DOS\DATA  
 METHOD: 894

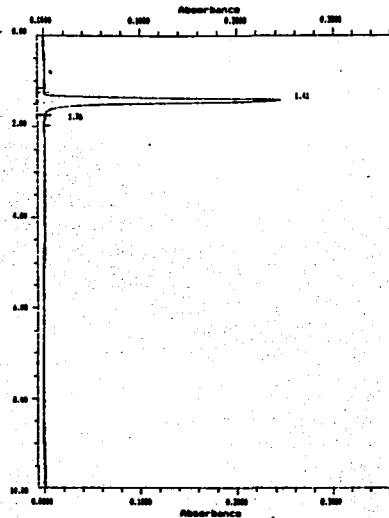
SAMPLE NAME: 894 C:\MS-DOS\DATA  
 METHOD: 894

Analyst: A.P.R.S. *Numero certificado*  
 Comments: *Volumen de Fluoruro de Sodio. Lombrin 219 mg.*  
*Fluo especifico, 0.100 mg/ml de Fluoruro de Sodio. (20 - 70)*  
*Solvente: n-hexano. 10 ml. Tenedor de extracción: 20 ml.*  
*Columna: 20-4 Dioxano.*

File	Sample Name	Sample Weight	Std Weight	Scale	Dr. Factor	Dr. Wt.	Peak Weight	Dr. Wt.	Peak Wt.
44	SPEC-6		1.0000	1.71	25	48			From File

File: J:\MS-DOS\DATA  
 15 168.00\168.00 Channel A 60  
 solvent 0.1 solvent 0.0000  
 Pressure 0.042

Peak Number	Retention Time	Component Name	Concentration mg/ml	Peak Area	Peak Height	Response Factor	Net Area	Net Weight	Area Percent	Weight Percent
1	1.700		0.0000	21.3000	0.00075	0.0000	0.0000	99.676	99.712	
2	1.710		0.0000	0.1423	0.00075	0.0000	0.0000	0.324	0.288	
TOTAL			0.0000	21.4423	0.00150			100.000		



ESTA TESIS NO DEBE  
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

FALLA DE ORIGEN

COLECTOR: 0000 0000-0  
 0000 0000  
 0000 0000  
 0000 0000

TUBO: 0000  
 0000 0000  
 0000 0000  
 0000 0000

COLECTOR: 0000 0000-0  
 0000 0000  
 0000 0000  
 0000 0000

TUBO: 0000  
 0000 0000  
 0000 0000  
 0000 0000

MUESTRA: 0000  
 0000 0000

MUESTRA: 0000  
 0000 0000

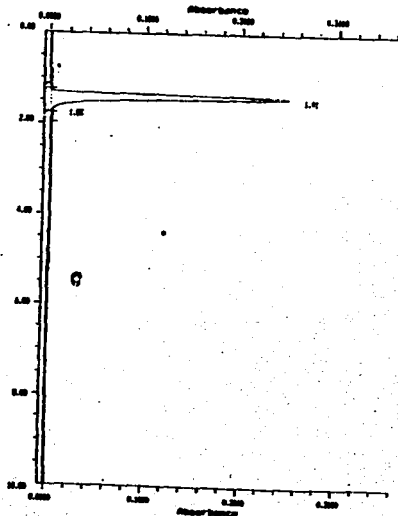
Muestro: 0000-0000  
 Comento: 0000-0000  
 0000-0000  
 0000-0000  
 0000-0000

Item	Scale	Scale	Unit	Scale	Factor	Unit	Unit	Unit
00	0000-0	0000	1 / 1	00	00	0000	0000	0000

Item: 0000-0000-00  
 0000-0000-0000  
 0000-0000-0000  
 0000-0000-0000

Item	Material	Comment	Quantity	Unit	Price	Total	Unit	Price	Total
1	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
2	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
TOTAL			0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000

FALLA DE ORIGEN





NAME: CDM LEP 004 FIVE  
 COLLECTION DATE: 02-19 A 1 1 0-10  
 METHOD: SGA C:\MSDCHEM\

TIME DATE  
 INJECTION: 01:00:20 12 OCT 1992  
 ANALYSIS: 02:50:40 12 OCT 1992  
 REPORT: 03:19:13 12 OCT 1992

NAME: CDM LEP 004 FIVE  
 COLLECTION DATE: 02-19 A 1 1 0-10  
 METHOD: SGA C:\MSDCHEM\

TIME DATE  
 INJECTION: 01:00:20 12 OCT 1992  
 ANALYSIS: 02:50:40 12 OCT 1992  
 REPORT: 03:19:13 12 OCT 1992

SAMPLE NAME: SGA C:\MSDCHEM\

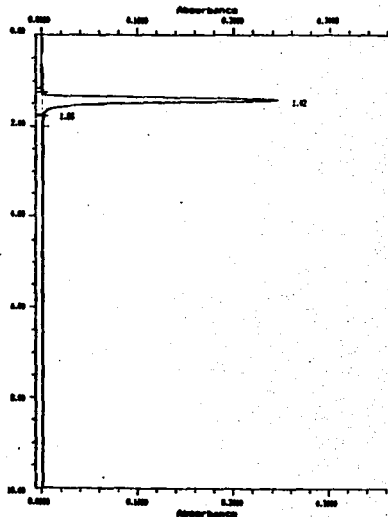
SAMPLE NAME: SGA C:\MSDCHEM\

Analyst: S.P.S.A. Reagents: Chlorobutane  
 Comments: Weighed 0.1120(0.3) ml. into Linsco 229 ml.  
 Two serial dilutions: factor of 100 and 100 (22 - 70)  
 Solvent: methanol Two ml. Total of analysis: 30 ml.  
 Column: 23-4 Beckman.

Peak	Ret. Time	Height	Area	Factor	Wt. %	Vol. ml.
1	0.000	17.6	23	40		(See File)

File: 0000-00004.DJ Status Parameters Elapsed Time: 0.00  
 C:\MSDCHEM\004.DJ Channel: 0 00 All Status Summary  
 Solvent: 0 1 Adjusted: 0.0000 Cell Temp: 22.00  
 Pressure: 0.002 Adjusted: 0.0020 Peak Number: 23

Peak Number	Retention Time	Comment	Concentration ug / ml	Peak Area	Peak Height	Response Factor	Ret. Time	Area Percent	Height Percent
1	0.000		0.0000	22.623	0.2000	0.0000	0.0000	99.999	99.999
2	0.000		0.0000	0.177	0.0000	0.0000	0.0000	0.001	0.001
TOTAL			0.0000	22.800	0.2000			100.000	100.000



FALLA DE ORIGEN

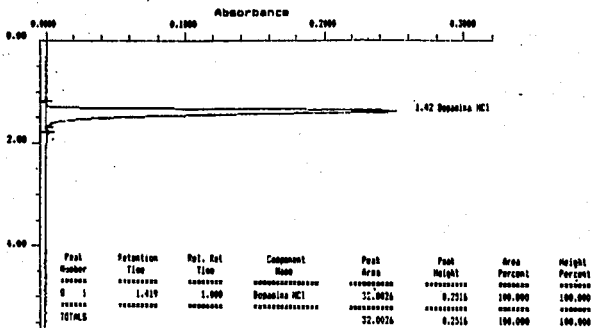
## **Cromatogramas de linearidad**

# FALLA DE ORIGEN

NAME CHM LEV REP TYPE DIRECTORY  
 COLLECTION DATA ST-20-1 A 1 1 Orig C:\MSL\SYSTEM\1  
 METHOD DPGA C:\MSL\SYSTEM\METHOD

TIME DATE  
 INJECTION 16:37:31 29 SEP 1994  
 ANALYSIS 16:45:52 30 SEP 1994  
 REPORT 16:55:09 30 SEP 1994

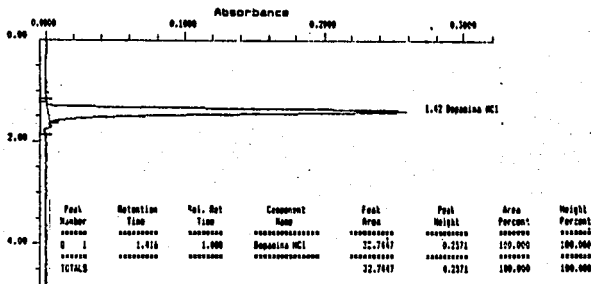
SAMPLE TABLE DPGA C:\MSL\SYSTEM\TABLE  
 SYSTEM 1: SYSTEM1



NAME CHM LEV REP TYPE DIRECTORY  
 COLLECTION DATA ST-20-2 A 1 1 Orig C:\MSL\SYSTEM\1  
 METHOD DPGA C:\MSL\SYSTEM\METHOD

TIME DATE  
 INJECTION 17:29:29 29 SEP 1994  
 ANALYSIS 16:47:22 30 SEP 1994  
 REPORT 16:49:00 30 SEP 1994

SAMPLE TABLE DPGA C:\MSL\SYSTEM\TABLE  
 SYSTEM 1: SYSTEM1

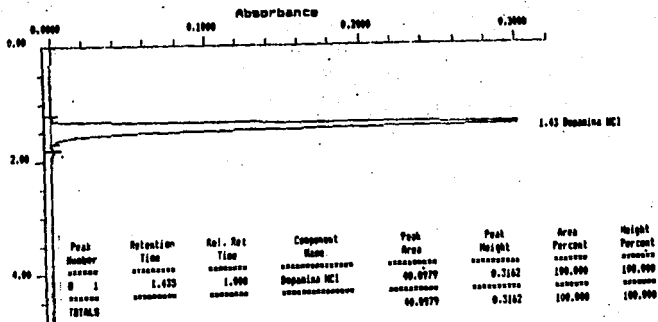


# FALLA DE ORIGEN

COLLECTION DATA 87-29-1 R 1 1 Orig C:\MSDCHEM\1000A  
 METHOD DOPA C:\MSDCHEM\1000A

TIME DATE  
 INJECTION 16:50:23 29 SEP 1994  
 ANALYSIS 15:00:22 30 SEP 1994  
 REPORT 13:02:07 30 SEP 1994

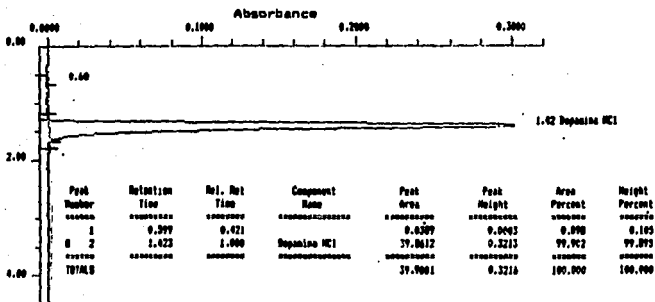
SAMPLE TABLE DOPA C:\MSDCHEM\1000A  
 SYSTEM 1: SYSTEM1



COLLECTION DATA 87-29-2 R 1 1 Orig C:\MSDCHEM\1000A  
 METHOD DOPA C:\MSDCHEM\1000A

TIME DATE  
 INJECTION 17:42:14 29 SEP 1994  
 ANALYSIS 15:02:32 30 SEP 1994  
 REPORT 15:04:10 30 SEP 1994

SAMPLE TABLE DOPA C:\MSDCHEM\1000A  
 SYSTEM 1: SYSTEM1

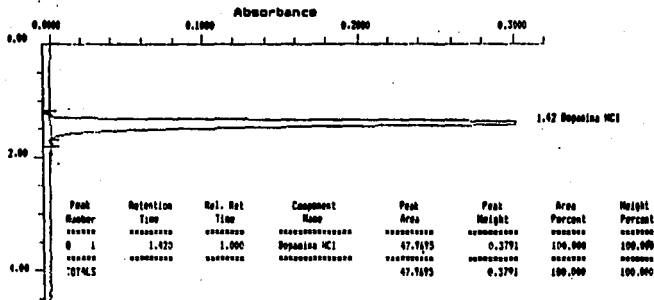


# FALLA DE ORIGEN

NAME CHN LEV REP TYPE DIRECTORY  
 COLLECTION DATA 97-20-1 A 1 1 Orig C:\MSDCHEM\DATA  
 METHOD 9094 C:\MSDCHEM\SYSTEM1

TIME DATE  
 INJECTION 17:03:00 29 SEP 1994  
 ANALYSIS 13:04:40 30 SEP 1994  
 REPORT 09141123 3 OCT 1994

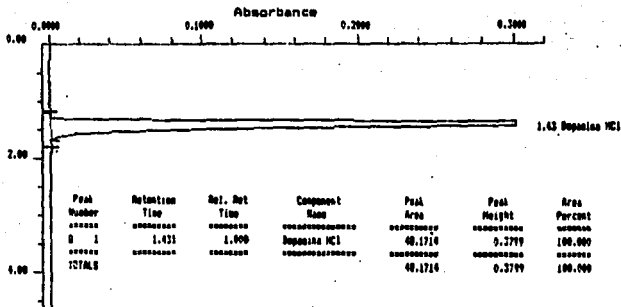
SAMPLE TABLE 9094 C:\MSDCHEM\DATA  
 SYSTEM 1: SYSTEM1



NAME CHN LEV REP TYPE DIRECTORY  
 COLLECTION DATA 97-20-2 A 1 1 Orig C:\MSDCHEM\DATA  
 METHOD 9094 C:\MSDCHEM\SYSTEM1

TIME DATE  
 INJECTION 18:06:00 29 SEP 1994  
 ANALYSIS 13:06:23 30 SEP 1994  
 REPORT 13:07:59 30 SEP 1994

SAMPLE TABLE 9094 C:\MSDCHEM\DATA  
 SYSTEM 2: SYSTEM1



**REFERENCIAS**

- 
- 1.- Remington's Pharmaceutical Sciences. 17<sup>th</sup> ed. USA, 1985 pp.882-3
  - 2.- J.P. XII pp 280-1
  - 3.- Boovis, Alan, et.al. Therapeutics Drugs. Vol 1 Ed. Churchill Livingstone, USA 1991. pp D205-8.
  - 4.- AHFS 1991.
  - 5.- Knoben, J.E. Phillip . Handbook of Clinical Drug Data. 6<sup>th</sup> ed. USA 1988 pp 438-G
  - 6.- Gahrt, Betty L. Intravenous Medications 8<sup>th</sup> ed. USA 1992
  - 7.- Rosenstein, Emilio. Diccionario de Especialidades farmacéuticas, Ed. PLM.
  - 8.- Anónimo. (1989) U.S. Pharmacopeia 22nd. Revision of National Formulary, 17<sup>th</sup> revision, pp 222, The US Pharmacopeial Convention. Rockville, MO.USA.
  - 9.- Clarks, Isolation and identification of Drugs. 2nd ed. Ed. The Pharmaceutical Press. USA 1986.pp 571.
  - 10.- Klaus, Florey. Analytical Profiles of Drugs substances. Vol 2. Ed. Academic Press. USA. 1982. pp 257-273
  - 11.- Farmacopéa de Los Estados Unidos Mexicanos. pp 641-2.
  - 12.- Alwood. M.C. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (1991) 16, 337-340.
  - 13.- Newton, D.W. Fung, E.Y.Y. Williams, D.A. American Journal of Hospital Pharmacy, 33 (sept 1981), 1314-1319.
  - 14.- Dandurand, K.R. Stennett, D.J. American Journal of Hospital Pharmacy. 42 (1985), 595-597.
  - 15.- Pramar, Y.Gopta, V.D. Gardner, S.N. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. (1991) 16,203-207.

- 16.- Ruban, V.F. Journal of Chromatography and Biomedical applications, 619(1993)111-115.
- 17.- Cummings, J.Matheson,L.M.Smith, J.F. Journal of Cromatography and Biomedical Aplications, 528(1990)43-53.
- 18.- Scrathley, G.A. Masoud, A.M. Stohs, S.J. Wingard, D.W. Journal of Chromatography . 169(1979).313-319.
- 19.- Asmus, P.A. Freed, C.R. Journal of Chromatography.169(1979)303-311.
- 20.- Gardella, L.A. Kesler, H. Carter, J.E. American Journal of Hospital Pharmacy. 33(1976)537-540.
- 21.- Gardella, L.A. Kesler, H. Amann, A. Carter, J.E. American Journal of Hospital Pharmacy. 35(1978)581-584.
- 22.- Molnar, I.Horvath,C. Journal of Chromatography and Biomedical aplications.145(1978)371-378.
- 23.- Ghosh, Mantú, K. HPLC Methods on drug Analysis. Ed. Springer-Verlag. USA.1992 pp171-173.
- 24.- Adomovics, J.A. Chromatographic analysis of Pharmaceuticals. Chromatographics Sciences Series. Vol.49 E d Marcel-Decker inc.USA. 1990.pp349.
- 25.- carstensen, J.t. Drug Stability: p. principles and practices. (Drugs & the pharmaceutical sciences: V.43) Ed. Marcel Dekker, inc.U.S.A.1990.
- 26.- Banker, G.S.; Rhodes, C.T. Modern Pharmaceutics 2nd. ed. (Drugs & The Pharmaceutical Sciences: V:40) Ed. Marcel Dekker, inc. USA 1990 pp 748-751.
- 27.-Avis, K.E.;Lachman, L. Lieberman, H.A. Pharmaceutical Dosage Forms, Parenteral Medications Vol.1. Ed. Marcel Dekker, Inc. USA 1984 pp 192-198.
- 28 Anónimo. The United States Pharmacopeia Usp XXI/NFXVI 16th ed. Ed. USP Convention, USA (1984) pp 1344-1353.