

870127
1
2y

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE GUADALAJARA

INCORPORADA A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS



ESTUDIO COMPARATIVO DE ESTABILIDAD ACCELERADA,
DE DOS FORMULACIONES DE ANESTESICO,
CONTENIENDO EPINEFRINA

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
MARIA INES ACUÑA VALLE
A S E S O R :
Q. F. B. BEATRIZ GARCIA VAZQUEZ
GUADALAJARA, JALISCO. 1995



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INDICE

1 INTRODUCCION	1
2 GENERALIDADES	3
2.1 Anestésicos locales	3
2.2 Lidocaína	6
2.3 Epinefrina	13
2.4 Monografía de inyectables lidocaína-epinefrina	18
2.5 Estabilidad acelerada	20
3 TRABAJO EXPERIMENTAL	29
4 RESULTADOS	41
5 CONCLUSIONES	62
6 BIBLIOGRAFIA	63

1 INTRODUCCION

Lograr el éxito de un medicamento empleado por el médico, depende de manera determinante de la calidad que éste posea. Un producto de óptima calidad, es aquel que reúne una serie de características que hagan de él una forma farmacéutica segura, estable, efectiva terapéuticamente y además de fácil manejo. Es aquí, donde estriba la responsabilidad del Químico Farmacéutico, el asegurar la calidad en todos los aspectos de un medicamento. Para ello debe de auxiliarse en los campos de: Biofarmacia, Control y Evaluación de Procesos de Manufactura y de Producto Terminado, Cinética Química Acelerada, etc., ya que las bases y parámetros de calidad de un medicamento, se fundamentan en estas áreas.

Las materias primas y preparados farmacéuticos pueden sufrir diversas alteraciones durante el tiempo de almacenamiento, fabricación, acondicionamiento, traslado y consumo.

Algunos cambios ocasionan pérdida más o menos notable de la actividad y otras dan como resultado, productos de degradación con aumento de la toxicidad.

Por tal motivo, todo medicamento antes de salir al mercado, necesita y debe ser sometido a un estudio de estabilidad a fin de asegurar la identidad, efectividad, potencia, inocuidad y pureza, desde el momento de su fabricación, hasta el momento de su uso, con el fin de establecer las condiciones del medio óptimas para evitar al máximo la posibilidad de descomposición de la fórmula y/o de sus ingredientes.

Para conocer las posibles alteraciones, el medicamento es sometido a condiciones extremas, ya sea de temperatura, luz, humedad, pH, dependiendo de la sensibilidad de sus ingredientes por un tiempo determinado, hasta lograr la descomposición de los mismos y de tal manera predecir el tiempo de vida útil del producto.

El presente trabajo, tiene la finalidad de llevar a cabo un estudio de estabilidad acelerada comparativo de dos formulaciones de anestésico local, conteniendo Epinefrina:

1). Formulación del anestésico inyectable de lidocaína y epinefrina, en solución tamponada con buffer de acetatos.

2). Formulación del anestésico inyectable de lidocaína y epinefrina en solución tamponado en buffer de lactatos.

La primera presentó baja actividad terapéutica y cambio de color, después de algún tiempo de su fabricación. Se consideró inestabilidad físicoquímica de la formulación ya que la epinefrina es una sustancia que se oxida rápidamente, así, se decidió reformular utilizando otro buffer (formulación 2) a fin de comparar estabilidad acelerada.

2 GENERALIDADES

2.1 ANESTESICOS LOCALES

2.1.1 Definición

Los anestésicos son drogas utilizadas para producir una pérdida temporal y reversible de la sensibilidad en una zona circunscrita del cuerpo. Logran su acción interfiriendo en la conducción nerviosa.

HISTORIA

La cocaína fue la primer droga utilizada como anestésico tópico en medicina, tiene su origen natural en la *Erythoxylon coca*, químicamente es la benzoil-metil-ergonina, que es un compuesto del Ac. benzóico con una base nitrogenada.

2.1.2 Composición Química de los anestésicos locales

Son ésteres o amidas y están formados por 3 porciones:

a) Porción aromática; confiere propiedades lipó-filas a la molécula.

b) Cadena intermedia o pivote alifático.

c) Porción amínica; es hidrófila.

Los ésteres o amidas dan las características de la desintegración metabólica, así:

a) Esteres; hidrolizados en el plasma por la pseudocolinesterasa.

b) Amidas; destruidas en hígado.

2.1.3 Clasificación

I.- Esteres de Ac. Benzóico:

- a) Cocaína
- b) Tetracaína
- c) Piperocaína
- d) Hexilcaína
- e) Aminobenzoato de etilo
- f) Butacaína

II.- Esteres de Ac. Meta-Aminobenzóico:

- a) Ciclotmetacaína
- b) Metabutoxicaina

III.- Esteres del Ac. p-Aminobenzóico:

- a) Procaína
- b) Butetamida
- c) Mepivacaína
- d) Cloroprocaína

IV.- Amidas:

- a) Lidocaína
- b) Dibucaína
- c) Mepivacaína
- d) Prilocaína
- e) Bupivacaína

2.1.4 Absorción y Metabolismo

El rango de absorción en los sitios comunes de inyección, depende de la vascularidad y el flujo sanguíneo en el área y es similar a la absorción después de otra inyección intramuscular o subcutánea.

Después de la aplicación del anestésico local a la mucosa del tracto faríngeo o respiratorio, los niveles sanguíneos pueden ser casi tan altos y casi tan rápidamente alcanzados como si se aplicara en forma intravenosa.

El metabolismo de los anestésicos locales no toma lugar en el sitio de la aplicación, pero sí en el plasma y en el hígado. Reduciéndole el flujo sanguíneo en sitio de inyección desacelerando su absorción por la adición de un vasoconstrictor a la solución anestésica local reducirá la toxicidad sistémica. Los ésteres, tales como la procaína, son hidrolizados por la pseudocolinesterasa del plasma. Las amidas, tales como la lidocaína, son hidrolizados más lentamente en el hígado.

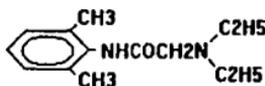
2.2 LIDOCAINA

2.2.1 Definición

Esta sustancia, es un anestésico local que fué desarrollado por Lofgren (1948). Ha venido a ser el anestésico más popular. En muchas clínicas es ahora el anestésico que escogen en lugar de la procaína.

Además la lidocaína es el medicamento antiarrítmico más comúnmente usado por vía intravenosa. Tiene una frecuencia de toxicidad extraordinariamente baja y un grado elevado de eficacia en las arritmias asociadas a infarto agudo al miocardio.

2.2.2 Estructura Química



2.2.3 Monografía del Clorhidrato de Lidocaína

Fórmula condensada: C₁₄H₂₂N₂O.HCL.H₂O PM 288.82 2-(Dietilamino)-N-2,6-dimetilfenil)acetamida, clorhidrato de. Contiene no menos del 99 % y no más del 101 % de C₁₄H₂₂N₂O.HCL.H₂, calculado con referencia a la sustancia anhidra.

Sustancia de Referencia: Lidocaína. Secar 24 horas al vacío sobre gel de sílice. Guardar en recipiente herméticamente cerrado. Descripción: Polvo cristalino blanco; inodoro. Solubilidad: Muy soluble en agua; fácilmente soluble en alcohol; soluble en cloroformo; casi insoluble en éter.

Ensayos de identidad:

A) Disolver 300 mg de la muestra en 5 a 10 ml de agua y llevar a un embudo de separación, agregar 4 ml de solución 6 N de hidróxido de amonio, extraer con 4 porciones de 15 ml de cloroformo. Combinar los extractos, evaporar con ayuda de corriente de aire caliente, secar el

residuo 24 horas al vacío sobre gel de sílice. El precipitado cristalino así obtenido funde entre 66 y 69 °C.

B) El espectro de absorción en la región UV, de una solución del residuo obtenido en la prueba A, en alcohol presenta máximas a 263 nm su E 1% 1cm es 13.5 y a 278 nm su E 1% 1cm es 2.2 y una inflexión a 270 nm aproximadamente.

Temperatura de Fusión: Entre 76 y 79°C . Efectuar el ensayo en la muestra sin secar.

pH: Entre 4 y 5.5, determinado en una solución de la muestra al 5 % m/v . Claridad y Color de la Solución: Una solución al 10 % es transparente e incolora.

Metales Pesados: Disolver 200 mg de la muestra en 20 ml de agua, agregar 2 ml de solución 3 N de ácido clorhídrico, mezclar, saturar la solución con ácido sulfhídrico. No aparece coloración o precipitado.

Sustancias rápidamente carbonizables: Disolver 200 mg de la muestra en 5 ml de ácido sulfúrico y dejar reposar 5 minutos; la solución no es más colorida que la solución de referencia.

Agua: Entre 5 y 7 %.

Residuo de la Ignición: No más del 0.1 %.

Valoración: Disolver aproximadamente 700 mg de la muestra, en 50 ml de ácido acético glacial; agregar 10 ml de SR de acetato mercurico y 2 gotas de SI de cristal violeta y titular inmediatamente con solución 0.1 N de ácido perclórico hasta coloración verde esmeralda que es el punto final. Efectuar una determinación en blanco y hacer la corrección necesaria. Cada ml de solución 0.1 N de ac. perclórico equivale a 27.08 mg de $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$.

Conservación: En recipientes cerrados.

2.2.4 Absorción

Depende del lugar de inyección, el grado de vasodilatación causado por el agente, la dosis y la presencia o ausencia de un vasoconstrictor en la solución (epinefrina).

2.2.5 Metabolismo

La lidocaína es metabolizada en hígado por N-desalquilación, produciéndose etilglicinexilidina (MEGX) y glicinexilidina (GX).

2.2.6 Acciones Generales

En sistema nervioso autónomo, la lidocaína disminuye la transmisión ganglionar y la transmisión neuromuscular.

Efectos Cardíacos

La lidocaína es un supresor potente de la actividad cardíaca anormal, aunque al parecer actúa exclusivamente sobre el canal para el sodio. Su interacción con este canal difiere de manera considerable de la interacción que lleva a cabo la quinidina. En tanto que la quinidina bloquea a la mayor parte de los canales de sodio abiertos, la lidocaína bloquea fundamentalmente a los canales inactivados. Como consecuencia, una gran fracción (aproximadamente 50 %) de los canales sin bloquear del sodio resultan bloqueados durante cada meseta del potencial de acción. Durante la diástole, la mayor parte de los canales del sodio en las células polarizadas, normalmente permanecen libres de medicamento. Ya que la lidocaína, por lo general, acorta la duración del potencial de acción, la diástole puede ser prolongada, ampliando por consiguiente el tiempo disponible para recuperación.

En esta forma la lidocaína tiene escasos efectos electrofisiológicos en el tejido cardíaco normal. En cambio, los canales despolarizados (inactivados) del sodio permanecen bloqueados en su mayor parte durante la diástole o de hecho son bloqueados por más tiempo. Así la lidocaína suprime la actividad eléctrica de los tejidos despolarizados, arritmógenos, en tanto que interfiere de manera insignificante con la actividad eléctrica de los tejidos normales. Al parecer estos factores son la causa de que la lidocaína sea un agente bastante eficaz para suprimir las arritmias asociadas con la despolarización, pero es relativamente ineficaz contra arritmias que se producen en tejidos normalmente polarizados.

Toxicidad cardiaca

La lidocaína es el medicamento menos cardiotoxico de los antiarrítmicos empleados en la actualidad. Este medicamento exagera las arritmias ventriculares en menos de 10 % de los enfermos. Sin embargo, en los corazones patológicos, la lidocaína precipita en forma ocasional el paro del nodo sinoauricular, produce cambios en el bloqueo del nodo aurículo ventricular y empeora los trastornos de la conducción. En dosis grandes, especialmente en enfermos con insuficiencia cardiaca, la lidocaína puede producir hipotensión en parte debido a que deprime la conductividad miocárdica.

Toxicidad extracardiaca

Los efectos colaterales más comunes de la lidocaína al igual que los de otros anestésicos locales son neurálgicos: parestesias, temblor, náusea de origen central, mareo, trastornos de la audición, habla farfullante y convulsiones. Estas últimas se producen esencialmente en los ancianos o en personas muy vulnerables y se relacionan con la dosis, por lo general, son de corta duración y responden al diazepam intravenoso. En general, si se evitan concentraciones plasmáticas superiores a 9 µg/ml., la lidocaína es bien tolerada.

2.2.7 Farmacocinética y Dosificación

Debido a su extenso metabolismo hepático de primer paso, solo 3 % de la lidocaína administrada por vía oral

aparece en plasma. Por lo tanto, la lidocaína debe administrarse por vía parenteral. Cuando se inyecta por vía intravenosa, tiene una vida media de 0.5 a 2 hrs. En los adultos, una dosis de carga de 150 - 200 mg. administrada en 4 minutos aproximadamente, debe ir seguida de una infusión de mantenimiento de 2 - 4 mg/min para lograr un valor plasmático terapéutico del 2 - 6 $\mu\text{g/ml}$. La determinación de los valores plasmáticos de lidocaína es de gran valor para titular la velocidad de la infusión.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, puede disminuir el volumen de distribución de la lidocaína y su depuración corporal total. Sin embargo, ya que estos efectos se contrarrestan mutuamente, es posible que su vida media no aumente tanto como pudiera preverse solo por los cambios en la depuración.

En enfermos con trastorno hepático, la depuración plasmática está notablemente reducida y el volumen de distribución a menudo aumenta; en estos casos la vida media puede aumentar 3 veces o más. El tamaño de la dosis de carga, la infusión de mantenimiento y el intervalo en las determinaciones de sus concentraciones plasmáticas deben ser manejados con destreza en los enfermos con problema hepático o con insuficiencia cardíaca.

2.2.8 Características clínicas

Muy potente y versátil, adecuada para infiltración, bloqueo nervioso y anestesia tópica. Tiene efecto anestésico rápido y enérgico, y a diferencia de otros,

produce acción sedante, ya que es una amida mas que un éster.

2.2.9 Uso terapéutico

La principal indicación para la lidocaína es suprimir la taquicardia ventricular y prevenir la fibrilación después de infarto agudo del miocardio. La lidocaína es el agente de primera elección en esta situación. Se han obtenido pruebas impresionantes para justificar el punto de vista de que la lidocaína en realidad reduce la frecuencia de fibrilación ventricular en los primeros días después de infarto agudo del miocardio. Sin embargo, aún existe controversia acerca de si la lidocaína debe administrarse de manera rutinaria a todos los pacientes después de infarto del miocardio.

La lidocaína rara vez es eficaz en las arritmias supraventriculares, excepto en las asociadas con el síndrome de Wolff-Parkinson-White o en intoxicación digitalica.

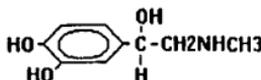
2.3 EPINEFRINA

2.3.1 Definición

La epinefrina es un mediador químico liberado por los nervios adrenérgicos postganglionares de los mamíferos. Constituye del 10 al 20 % del contenido de catecolaminas de la médula suprarrenal humana y actúa como estimulante

de los receptores adrenérgicos alfa y beta, por ello sus efectos sobre los órganos en el cuerpo son complejos.

2.3.2 Estructura Química



2.3.3 Monografía del Bitartrato de Epinefrina

Formula condensada: $C_9H_{13}NO_3 \cdot C_4H_6O_6$ Peso Molecular 332.9 1,2-Bencenodiol,4-(1-hidroxi-2-(metilamino)etil)-,(R)-,(R-(R*,R*)-2,3-dihidroxi-butano-diato (1:1) (sal). (-)-3,4-Dihidroxi-alfa-((metilamino)metil)bencil alcohol (+)-tartrato (1:) sal. El Bitartrato de Epinefrina contiene no menos del 97.0 por ciento y no mas del 120.0 por ciento de $C_9H_{13}NO_3 \cdot C_4H_6O_6$, calculando en base seca.

Empaque y almacenamiento: Conservar en recipientes sellados y protegidos de la luz.

Estándares de Referencia: Estándar de referencia USP. Secar en un horno al vacío con sílica gel por 3 horas antes de usar.

Identificación: Disolver cerca de 500 mg en 20 ml de agua que contenga cerca de 100 mg de bisulfito de sodio. Añadir hidróxido de amonio 6 N hasta que la solución

tenga el olor característico a amoníaco y dejar reposar en el refrigerador por una hora. Filtrar el precipitado y lavarlo con tres porciones de 2 ml de agua fría, después con 5 ml de alcohol y finalmente con 5 ml de éter; secar en estufa de vacío con sílica gel por 3 horas. La Epinefrina obtenida responde a la prueba de identificación de la Epinefrina y su rotación específica (ver rotación óptica <781>), determinada por la solución de 200 mg de ác. clorhídrico (1 en 20) para hacer 10.0 ml estará entre -50° y -53.5° .

Punto de Fusión: Entre 147 y 152°C , con descomposición.

Pérdida por Secado: Secar en un horno al vacío con sílica gel por 3 horas: deberá perder no menos de 0.5 % de su peso.

2.3.4 Farmacología

En general, la epinefrina tiene usos clínicos como acción presora en reacciones alérgicas y vasoconstricción local (por ejemplo: anestésicos locales), debido a su alfa y beta actividad tiene usos clínicos como broncodilatador y acción cardíaca.

La epinefrina se absorbe a través de la pared intestinal, pero no puede ser administrada por vía oral, porque se destruye en el estómago, y la vasoconstricción que produce en la pared intestinal limita la absorción, y también porque una parte importante de la absorbida se destruye en el hígado. Ordinariamente se suministra por vía

subcutánea o intramuscular. La administración intravenosa resulta peligrosa. Penetra bien a través de las mucosas cuando se aplica tópicamente. Puede aplicarse a los bronquios por inhalación de vapores que contengan la droga. La epinefrina inyectada se destruye rápidamente por cualquiera de los varios caminos de degradación, de manera que la vida media de la droga en el organismo es de unos minutos. Sin embargo, la duración de los efectos de la inyección se puede prolongar si se retrasa la absorción, especialmente inyectándola en solución oleosa.

2.3.4.1 Efecto Vascular

La principal acción vascular de la epinefrina se ejerce sobre las arteriolas más pequeñas y esfínteres precapilares, aunque las venas y las arterias grandes también responden a la droga. La epinefrina inyectada reduce marcadamente la circulación cutánea, construyendo los vasos precapilares y las venas subcapilares. En la mayoría de las redes vasculares produce vasoconstricción, con un aumento de la resistencia periférica (red cutánea, vasos de las mucosas, circulación renal, red mesentérica, vasos uterinos), en algunas redes produce vasodilatación (vasos de los músculos esqueléticos, vasos coronarios, circulación encefálica). En algunas áreas puede producir constricción o dilatación. La suma de los efectos vasculares después de una inyección produce casi siempre un aumento de la resistencia periférica y un aumento de presión arterial. Se obtiene ocasionalmente, una disminución de la presión arterial con dosis muy pequeñas.

Debido a esa acción vasoconstrictora local de la epinefrina; ésta junto con un anestésico local (bitartrato de bupivacaína o clorhidrato de lidocaína), prolonga favorablemente la acción anestésica local, al permitir que exista una liberación gradual y más lenta del anestésico, evitando así una absorción y eliminación rápida y no gradual que terminaría con la anestesia.

2.3.5 Usos Terapéuticos

a) En el tratamiento del bloqueo cardíaco, a dosis subcutáneas de 0.3 a 0.6 ml. de una solución 1:1000.

b) En el tratamiento del paro cardíaco, cuando hay seguridad de que no existe fibrilación ventricular. El masaje cardíaco y la estimulación eléctrica del corazón, son las medidas indicadas en este caso.

c) En el manejo de las hemorragias de pequeños vasos, aplicada tópicamente en concentración de 1:5000 a 1:20000.

d) Para producir descongestión conjuntiva o nasal, aplicada tópicamente en concentración de 1:10000.

e) Para retardar la absorción de los anestésicos locales, incorporada a la solución del anestésico, en concentraciones de 1:20000 a 1:100000.

f) En el tratamiento del asma bronquial, para terminar un ataque asmático.

g) En el tratamiento de edema angioneurótico y de la enfermedad del suero, a dosis de 0.3 a 1.0 ml. subcutáneos de solución al 1:1000.

La epinefrina en su uso ordinario, produce ocasionalmente ansiedad, temblor y palpitaciones. Su uso para la congestión nasal es seguido de un periodo secundario de hiperemia. La inyección intravenosa intencionada o accidental trae consigo el riesgo de elevaciones bruscas de presión arterial, de producción de edema pulmonar y de producción de disrritmias. Este último riesgo es menor cuando el corazón ha sido sensibilizado por los anestésicos generales o por anorexia.

2.4 INYECTABLE DE LIDOCAINA Y EPINEFRINA

2.4.1 Descripción

El Inyectable de Lidocaína y Epinefrina es una solución estéril preparada a partir de Clorhidrato de Lidocaína y Epinefrina con la ayuda de ác. clorhídrico en agua para inyectables. El contenido de epinefrina no excederá el 0.002 por ciento (1 en 50,000).

El inyectable de Lidocaína y Epinefrina contiene no menos del 95.0 por ciento y no más del 105.0 por ciento de

la cantidad etiquetada de Clorhidrato de Lidocaína ($C_{14}H_{22}NO.HCL$) y el equivalente a no menos del 90.0 por ciento y no más del 115.0 por ciento de la cantidad etiquetada de epinefrina ($C_9H_{13}NO_3$).

Empaque y Almacenamiento:

Conservar en contenedores de dosis simples o dosis múltiples, preferentemente en vidrio tipo I, protegidos de la luz.

Estándares de Referencia:

Estándar de Referencia de Lidocaína USP-Secar en estufa al vacío sobre sílica gel durante 24 horas antes de usar. Estándar de Referencia de Bitartrato de Epinefrina USP-Secar en estufa al vacío sobre sílica gel durante tres horas antes de usar.

pH: Entre 3.3 y 5.5

Otros Requerimientos

Corresponderán a las pruebas de Identificación del Inyectable del Clorhidrato de Lidocaína. Además de los que se encuentran en los requerimientos inyectables <1>.

2.5 ESTABILIDAD ACELERADA

Anteriormente a la década de los 50's, evaluar la estabilidad de preparaciones farmacéuticas, era un proceso completamente empírico. La nueva preparación en estudio se controlaba con respecto a la actividad de la sustancia y a su integridad funcional a lo largo del tiempo. Sucedió que, antes del lanzamiento de la preparación al mercado era necesaria una prueba evidente de la estabilidad durante el tiempo estimado que permanecería a la venta, este estudio podría haber tomado tres o cuatro años. Si al terminar el período de observación, la preparación no satisfacía las especificaciones requeridas era necesario formularla de nuevo, con lo cual se extendía aún más el lanzamiento del medicamento al mercado. Tal método era tardado y costoso.

Fue haciéndose así cada vez más evidente la necesidad de métodos para evaluar anticipadamente la estabilidad de la preparación, así como también de un método científico con el que se pudiera predecir las condiciones óptimas para su máxima estabilidad.

Generalmente los procesos de degradación son reacciones químicas que consumen energía y que pueden acelerarse por aumento de la temperatura.

2.5.1 Principios Cinéticos

Las reacciones de degradación que ocurren en las formulaciones farmacéuticas, tienen lugar a velocidades definidas y son de naturaleza química.

Los factores que pueden ocasionar la degradación a un producto con el tiempo son: temperatura, radiaciones, humedad, oxígeno u otros gases atmosféricos, presión, solventes, cambios de pH, interacciones, contaminación microbiana, etc. Todos los métodos para estudiar la estabilidad deben tener en cuenta estos factores.

Generalmente, los procesos de degradación son reacciones químicas que consumen energía y que pueden acelerarse por aumento de la temperatura. La mayoría de los métodos de degradación acelerada toman en cuenta este hecho y se fundan en mediciones de la velocidad de degradación a temperaturas superiores a la normal, para luego sacar inferencias de lo que sucedería a la temperatura ambiente. Un estudio eficiente y efectivo de estas reacciones que suceden de la degradación, está fundamentado en principios fisicoquímicos y por ello se hace imprescindible un conocimiento básico de cinética química a fin de poder interpretar los resultados.

2.5.2 Velocidad de reacción

Es la velocidad con la cual cambia la concentración de una sustancia que interviene en esa reacción. La sustancia en cuestión puede ser un reactivo o un producto de la reacción.

Para que una reacción tenga lugar, es preciso que se produzca un choque, una colisión entre las moléculas que intervienen en esa reacción, se llama molecularidad al

número de moléculas cuya colisión es necesaria para que se produzca la reacción.

El orden de la reacción es el número de moléculas de cuya concentración depende la velocidad de reacción. De tal manera que, es una reacción de orden cero, la velocidad de reacción es independiente de la concentración de los reactivos.

En una reacción de primer orden, la velocidad de reacción es proporcional a la concentración de uno de los reactivos.

En una reacción de segundo orden, la velocidad de reacción es proporcional a la concentración de dos reactivos o a la segunda potencia de uno de ellos.

Una reacción puede ser de pseudoprimer orden si, siendo de segundo orden, la concentración de uno de los reactivos es muy elevada.

Existen reacciones de órdenes más complicados, como el de una reacción autocatalizada, e inclusive puede tener órdenes fraccionarios.

2.5.3 Determinación del orden de reacción

El orden de una reacción puede ser determinado por muchos métodos.

1) Método de sustitución: Los datos acumulados en un estudio cinético pueden ser substituidos en la forma integrada de las ecuaciones las cuales describen los diferentes órdenes. Cuando se encuentra la ecuación en la cual los valores de K permanecen constantes dentro de los límites de variación experimental, la reacción se considera de ese orden.

2) Método gráfico: Si los datos reunidos son graficados se puede conocer el orden de reacción observado la curva que se obtiene. Si resulta una línea recta cuando la concentración es graficada contra t, la reacción es de cero orden. La reacción es de primer orden si el logaritmo de (a - x) contra t produce una línea recta; y es de segundo orden si una gráfica de 1/(a - x) contra t da una línea recta, (en el caso donde las concentraciones iniciales son iguales).

3) Método de vida media: En una reacción de cero orden la vida media es proporcional a la concentración inicial, "a". La vida media de una reacción de primer orden es independiente de "a"; la vida media para una reacción de segundo orden donde "a" es igual a "b" es proporcional a 1/a, como se observa en la siguiente tabla:

ORDEN	Ecuación de Velocidad Integrada	Ecuación de Vida Media
0	$x = kt$	$t_{1/2} = a/2k$
1	$\log a/(a-x) = kt/2.303$	$t_{1/2} = 0.693/k$
2	$x/[a(a-x)] = kt$	$t_{1/2} = 1/ak$

2.5.4 Influencia de la temperatura y el pH

2.5.4.1 Temperatura

La temperatura es uno de los principales factores de degradación de un compuesto o preparado farmacéutico.

La acción del calor es muy importante y se sabe de un modo general, que las velocidades de reacción aumentan con la temperatura, pero la ley de variación cambia con el orden de la reacción y con el sistema químico en cuestión, sin embargo de un modo generalizado se puede decir que la velocidad se duplica o triplica por un aumento de 10°C de temperatura.

2.5.4.2 pH

La velocidad de degradación de muchas drogas está estrictamente ligada al pH; probablemente sea el factor más importante de tomar en cuenta para asegurar la máxima estabilidad de un producto en solución ya que la concentración de hidroxilos y oxhidrilos juegan un papel importante en el curso de algunas reacciones de degradación, como la hidrólisis, en primer lugar, junto con su acción catalítica ya sea ácida o básica y al igual que su

influencia sobre el grado de ionización del principio activo en solución.

2.5.5 Tiempo de vida media y décima

Se denomina tiempo de vida media, $t_{1/2}$, al tiempo requerido para que la concentración de la droga baje a la mitad, y a su vez en que la concentración de la droga es el 90% del valor inicial, se le denomina como $t_{90\%}$.

El efecto de la temperatura sobre la velocidad de reacción está dada por la ecuación sugerida por Arrhenius:

$$K = A e^{-E_a/RT}$$

$$\log K = \log A - E_a/2.303RT$$

En la cual K es la velocidad específica de reacción, A es una constante conocida como el factor de frecuencia, E_a es la energía de activación, R es la constante gaseosa, 1.987 cal/grado mol, y T es la temperatura absoluta. Las constantes A y E_a pueden ser evaluadas por la determinación de K y graficando $1/T$ contra el $\log K$. Como se observa en la ecuación anterior la pendiente de la línea así obtenida es $-E_a/2.303R$, y la intersección con el eje vertical es el logaritmo de A de los cuáles puede obtenerse E_a y A

Debe observarse que puesto que el recíproco de la temperatura absoluta es graficado a lo largo del eje

horizontal, la temperatura está disminuyendo de izquierda a derecha cruzando la gráfica.

2.5.6 Análisis de estabilidad acelerada

El método de las pruebas aceleradas de productos farmacéuticos basados en los principios de cinética química fue demostrado por Garrett y Carper. de acuerdo a esta técnica los valores de k para la descomposición de una droga a varias temperaturas son obtenidos graficando alguna función de la concentración contra el tiempo.

Los logaritmos de las velocidades específicas de descomposición son graficados entonces contra los recíprocos de las temperaturas absolutas, y la línea resultante es extrapolada a la temperatura ambiente. Es común la utilización de la $k_{25}^{\circ C}$ para obtener una medida de la estabilidad de la droga bajo condiciones ordinarias medias.

Aunque los métodos cinéticos no necesitan envolver estudios detallados del mecanismo de degradación en la predicción de la estabilidad, ellos demandan la aplicación de bases científicas si van a ser un sustituto de estudios extensos a la temperatura ambiente. Por lo demás antes que un método viejo, si bien algo menos que completamente satisfactorio, sea descartado, la nueva técnica debe pasar a través de un periodo de prueba preliminar y ser críticamente estudiado.

En primer lugar, debe ser enfatizado que los resultados obtenidos de un estudio de degradación de un componente particular en un vehículo no pueden ser aplicados arbitrariamente a otras preparaciones líquidas en general. Sin embargo, una vez que la energía de activación para un componente es conocida, probablemente es válido continuar usando este valor aunque se hagan pequeños cambios en la concentración o ligeros cambios a la fórmula. La energía de activación conocida y un estudio sencillo de velocidad a una temperatura elevada pueden ser usados entonces para la predicción de la estabilidad de ese componente a temperaturas ordinarias.

Los métodos de pruebas basados en la ley de Arrhenius son válidos solamente cuando la descomposición se debe a un fenómeno térmico con una energía de activación de alrededor de 10 a 30 Kcal/mol. Si la velocidad de la reacción está determinada por difusión o reacciones fotoquímicas, o si la descomposición es debida a congelamiento, contaminación por microorganismos, agitación excesiva (durante el transporte), o algo semejante, obviamente un estudio a temperaturas elevadas es de escasa utilidad. Tampoco puede ser empleado este método para productos que contienen agentes suspensores tales como la metilcelulosa, la cual se coagula por calentamiento, proteínas las cuales pueden ser desnaturalizadas, y para ungüentos y supositorios los cuales funden a condiciones exageradas de temperatura. El rompimiento de una emulsión envuelve agregación y coalescencia de glóbulos, y algunas emulsiones se estabilizan a temperaturas elevadas donde el movimiento browniano se incrementa.

Deben usarse métodos estadísticos para la estimación de errores en las constantes de velocidad, particularmente cuando los ensayos están basados sobre métodos biológicos; esto se consigue por medio del método de los cuadrados mínimos.

3 TRABAJO EXPERIMENTAL

Dada la inestabilidad de la epinefrina, fue necesario llevar a cabo la reformulación del anestésico a base de lidocaina y epinefrina, que originalmente se encontraba en buffer de acetatos.

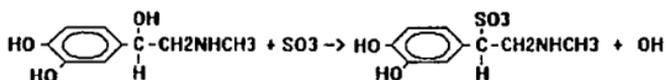
A continuación se describen aspectos importantes de la estabilidad química y comportamiento de la epinefrina que fueron necesarias tomar en cuenta para la reformulación.

a) La epinefrina en solución acuosa se racemiza a una apreciable velocidad, a una temperatura de medio ambiente o cercana. Los datos obtenidos por Kisbye y Scroeter (5), indican que la racemización de la Epinefrina es catalizada en medio ácido. Esto es importante considerarlo en el diseño de formas de dosificación, ya que es deseable un medio ácido para prevenir la decoloración.

b) Casi aliado con la reacción de la racemización de la epinefrina es su reacción a los aniones de ac. sulfuroso. Con frecuencia se usan sales de bisulfito o metabisulfito como antioxidantes en formulaciones acuosas de Epinefrina, donde funcionan para retardar la formación del color.

Los estudios iniciales de Kisbye y Scroeter (5), demostraron que la potencia de las soluciones de epinefrina, podrían disminuirse aun sin cambio por decoloración o una verdadera racemización. Más aún, se mostró que a $\text{pH} = 4.7$ o más alto, la Epinefrina se perdía más rápidamente en presencia que en ausencia de bisulfito.

Investigaciones posteriores, demostraron, que los aniones del ácido sulfuroso, realmente reaccionan con la Epinefrina; de acuerdo con la siguiente reacción:



c) Ya que la epinefrina es un o-difenol que contiene un grupo hidroxil en la posición orto, es un agente fuerte reductor. Como tal, se oxida fácilmente con agentes oxidantes como el oxígeno molecular, iodo, ferricianuro de potasio, persulfato de potasio, y dióxido de manganeso. Se cree que la oxidación de la Epinefrina ocurre a través de la formación transitoria de quinona de Epinefrina, bajo condiciones adecuadas con formación de adrenocromo.

En la oxidación de la Epinefrina por oxígeno molecular, también puede resultar la formación de un material de color café, insoluble, de una estructura indefinida. Una investigación sobre la oxidación por oxígeno molecular de la Epinefrina en solución acuosa, demostró que la oxidación de las soluciones de Epinefrina, ocurren más rápidamente al aumentar el pH.

3.1 METODO ANALITICO UTILIZADO

El método analítico empleado durante el estudio, fue el espectrofluorométrico, previamente experimentado como indicador de estabilidad acelerada, fue un método espectrofluorométrico. (4)

PRINCIPIO GENERALES

Muchos sistemas químicos son fotoluminiscentes; es decir, pueden ser excitados por radiación electromagnética y en consecuencia vuelven a emitir radiación de la misma longitud de onda o de una longitud de onda mayor. Las dos manifestaciones más comunes de fotoluminiscencia son fluorescencia y fosforescencia. Los dos fenómenos se pueden diferenciar experimentalmente observando el tiempo de vida del estado excitado. El proceso luminiscente de la fluorescencia cesa en forma prácticamente inmediata ($< 10^{-6}$ seg) a partir del momento en que se interrumpe la irradiación.

La medición de la intensidad de la fluorescencia permite cuantificar vestigios de muchas especies inorgánicas y orgánicas; particularmente para sistemas biológicos.

Una de las características más atractivas de la fluorometría es su sensibilidad. Los límites inferiores de este método, suelen ser diez veces menores que los de los métodos de absorción, y varían entre unas pocas milésimas o quizá una centésima de parte por millón.

FUNDAMENTO

Medir la fluorescencia natural o inducida es la forma más común para medir la Epinefrina, ya que provee la sensibilidad y un grado adecuado de especificidad analítica.

Las catecolaminas que ocurren naturalmente, como la Epinefrina, Norepinefrina, dopa y dopamina, poseen fluorescencia natural. Todos estos compuestos son excitados al máximo a 285 nm

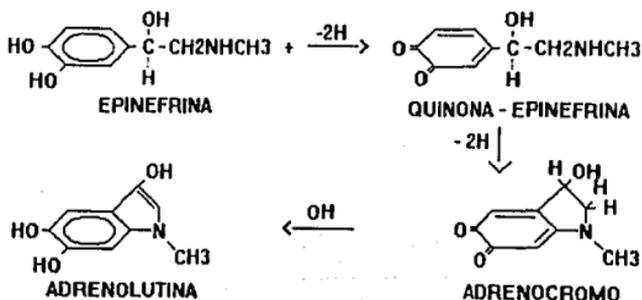
y la fluorescencia a 325 nm. Como varias catecolaminas que ocurren en el tejido vivo poseen esencialmente las mismas características fluorescentes, la fluorescencia original no es comunmente empleada en el ensayo de una cierta hormona o compuesto en los líquidos o tejido del cuerpo. Sin embargo, la aplicación de este fenómeno, ha sido hecho para dosificar una forma de análisis.

Debido a que en primer lugar la fluorescencia original de la Epinefrina ocurre en la gama o escala ultravioleta, existía la necesidad de un acercamiento analítico que produjese fluorescencia en la región visible; se desarrollaron dos esquemas generales para proveer ésto.

El primero, envuelve la producción de un hidroxendolo altamente fluorescente por la ciclización oxidante de la Epinefrina bajo condiciones básicas.

El segundo, envuelve la producción de una quinoxilina fluorescente. La Epinefrina, produce un material fuertemente fluorescente cuando es oxidado en un medio ambiente de base acuosa.

Reacción que ocurre:



a) Equipo y Materiales:

Espectrofluorómetro
Placa de calentamiento
Vasos de precipitado
Matraces erlenmeyer
Matraces volumétricos
Pipetas volumétricas.

b) Reactivos:

Ascorbato Alcalino: Mezclar 100 ml de alcohol, 80 ml de hidróxido de sodio (1 en 5) y 8 ml de ac. ascórbico solución (1 en 50). Preparar solución recientemente para usar.

Solución Standard de Epinefrina: Colocar 18 mg de Bitartrato de Epinefrina RS-USP, exactamente pesados en un matraz volumétrico de 100 ml, adicionar solución de bisulfito de sodio (1 en 1000) al volumen y mezclar. Diluir esta solución cuantitativamente con agua para obtener una solución de concentración conocida alrededor de 10 μ gr de epinefrina por ml.

c) Procedimiento:

Pipetear un volumen de clorhidrato de lidocaína, equivalente a 10 μ gr de epinefrina, dentro de un recipiente de 50 ml. Tratar el contenido de cada recipiente como sigue:

Adicionar 10 ml de HCl diluido (1:120) y calentar suavemente para reducir a un volumen de 5 ml. Dejar enfriar a temperatura ambiente, entonces adicionar 5 ml de solución de acetato de sodio (1:5), seguida por 0.5 ml de solución de ferricianuro de potasio (1:400) y mezclar. En dos minutos exactamente medidos, después de la última adición, añadir 20 ml de reactivo ascorbato alcalino, transferir el contenido a su correspondiente matraz volumétrico de 50 ml con ayuda de agua, aforar con agua y mezclar. En 15 ó 20 minutos, después de la adición del ascorbato alcalino, determinar la fluorescencia de cada solución y del blanco, con un espectrofluorómetro adecuado a una longitud de onda de excitación de 420 nm y de fluorescencia a 520 nm.

Calcular la cantidad en μg de $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3$ en cada ml de la inyección según la fórmula: $(C/V) [(I_u - \beta)/(I_s - \beta)]$; en la cual C es la concentración de Epinefrina en la preparación std., V es el volumen en ml de la inyección tomados y I_u , I_s y β son las lecturas de fluorescencia de las soluciones de inyección, del Standard y del blanco, respectivamente.

3.2 COMPROBACION DE LA LEY DE BEER Y ANALISIS ESTADISTICO DEL METODO ANALITICO.

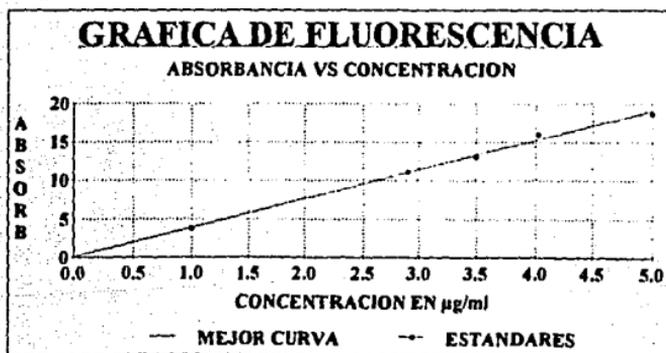
Con el objeto de comprobar el seguimiento de la Ley de Beer del método analítico utilizado, se llevaron a cabo determinaciones de cantidades conocidas de solución inyectable de anestésico, con diferentes cantidades de epinefrina obtenidas, que se resumen en la siguiente tabla:

MUESTRAS	$\mu\text{g/ml}$	IFluoresc.
1	1.0	3.8
2	2.9	11.1
3	3.5	13.1
4	4.0	16.0
5	5.0	18.7

$$r = 0.9975$$

$$m = 3.7937$$

$$b = 0.0814$$



Estos datos fueron graficados (absorbancia vs concentración) para verificar el seguimiento a la Ley de Beer. Una línea recta pasando a través del origen indica la conformidad en dicha ley.

El valor obtenido para el coeficiente de correlación es muy satisfactorio, por lo que se puede concluir que el método sí se comporta de acuerdo a la Ley de Beer. Análisis estadístico del método químico: los parámetros estadísticos utilizados para evaluar la precisión y exactitud del método, así como su confiabilidad fueron los siguientes:

MEDIA ARITMETICA	$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$
DESVIACION ESTANDAR	$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$
ERROR ESTANDAR	$E_s = \frac{s}{n}$

Intervalo de Confianza para un 95% de probabilidad:

$$IC_{95\%} = \pm t_{n-1} \cdot (1 + 0.95)/2$$

Límites de confianza: $LC = \pm C \pm X$

A continuación se presentan los resultados obtenidos al efectuar una serie de 16 determinaciones espectrofluorométricas, utilizando el método ya anteriormente descrito.

$\mu\text{g/ml}$ de Epinefrina (teóricos)	$\mu\text{g/ml}$ de Epinefrina recuperados)	Recuperad
1.5	1.47	98.00%
1.5	1.55	103
1.5	1.48	98.6
1.5	1.53	102
3.4	3.42	100.6
3.4	3.35	98.5
3.4	3.5	100.9
3.4	3.47	102
4	4.02	100.5
4	3.97	99.3
4	4.03	100.8
4	4.08	102
5	4.92	98.4
5	5.14	102.8
5	5.11	102.2
5	5.03	100.7

$$\Sigma X = 1610.3 \quad X = 100.64 \quad S = 1.65$$

$$E_s = 0.103 \quad IC = 101.5145 \text{ a } 99.7655$$

$$CV = 1.6395 \%$$

3.3 ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA.

a) Temperaturas de Prueba.

Se almacenó una porción adecuada de ampollitas en cada uno de los cuatro hornos mantenidos a 35, 45, 60 y 75 °C.

b) Programa de Evaluación.

TEMPERATURA	DÍA DE EVALUACION
75 °C	1, 2, 6, 8, 10, 15
60 °C	2, 6, 8, 15, 22, 30
45 °C	8, 15, 30, 60, 90
35 °C	15, 30, 60, 90

c) Variables Examinadas.

Apariencia

pH

Valoración

d) Tamaño de Muestra.

70 piezas para cada formulación.

e) Procedimiento

Periódicamente se retiraron muestras representativas en tiempos preestablecidos para evaluar los parámetros: apariencia, pH y valoración con el método espectrofluorométrico, anteriormente descrito.

Todas las muestras fueron analizadas de inmediato, o cuando esto no fue posible, se conservaron en refrigeración a 4 °C en un lapso no mayor de tres días.

Al inicio de la prueba se analizó la solución para conocer la concentración inicial de la solución. Para cada temperatura se obtuvo un mínimo de cuatro puntos para el trazado de las curvas para la determinación del orden de reacción y de la constante de velocidad específica.

Una vez obtenidos todos los datos, éstos fueron tratados matemáticamente para la obtención del orden de reacción y las constantes de velocidad específica para cada temperatura.

Posteriormente, se construyó la curva de Arrhenius, graficando el logaritmo de las constantes de velocidad contra el recíproco de la temperatura absoluta correspondiente, y por extrapolación de la curva resultante se obtuvo la constante de velocidad específica para la temperatura ambiente ($K_{25^{\circ}\text{C}}$).

Una vez realizado lo anterior, se calculó la energía de activación a partir de la pendiente de la curva de Arrhenius. Se obtuvo la vida para un 90% de actividad ($t_{90\%}$) ya que este dato es de suma

importancia, por que representa un mínimo razonable de concentración para la estancia del producto en el mercado, por tanto, es un dato valioso para la asignación de la fecha de caducidad del mismo.

f) Método para Fijación de Fecha de Caducidad:

Curva de Arrhenius

4 RESULTADOS

A continuación, se muestran los resultados obtenidos, para cada una de las dos formulaciones en estudio:

4.1 Resultados de Estabilidad Física

4.1.1 Formulación (1) con Buffer de Acetatos

TEMPERATURA	TIEMPO	Apariencia	pH
75 °C	2 días	C	4.11
	6 días	C	4.08
	8 días	C	4.00
	10 días	C	4.04
	15 días	C	4.03
60 °C	2 días	C	4.06
	6 días	C	4.09
	8 días	C	4.04
	10 días	C	4.05
	15 días	C	4.16
	22 días	C	4.16
30 días	C	4.20	
45 °C	8 días	C	4.02
	15 días	C	4.05
	30 días	C	4.20
	60 días	C	4.17
	90 días	C	4.15
35 °C	15 días	C	4.24
	30 días	C	4.17
	60 días	C	4.18
	90 días	C	4.10

4.1.2 Formulación (2) con Buffer de Lactatos

TEMPERATURA	TIEMPO	Apariencia	pH
75 °C	2 días	C	3.94
	6 días	C	3.90
	8 días	C	3.85
	10 días	C	3.65
	15 días	C	3.85
60 °C	2 días	C	4.05
	6 días	C	4.06
	8 días	C	3.88
	10 días	C	3.92
	15 días	C	3.99
	30 días	C	3.95
45 °C	8 días	C	3.94
	15 días	C	4.05
	30 días	C	4.02
	60 días	C	4.01
	90 días	C	4.02
35 °C	15 días	C	4.24
	30 días	C	4.10
	60 días	C	4.13
	90 días	C	4.12

4.2 Resultados de Estabilidad Química

Los datos obtenidos durante el estudio de estabilidad para la valoración química, se resumen en la tabla inferior, para cada temperatura.

FORMULA (I)

75 °C			
Muestra	Tiempo (días)	Concentración (%)	Log de la Concentración
1	0	114.6	2.0591
2	2	98.6	1.9937
3	6	56.8	1.7546
4	8	69.4	1.8414
5	10	30.6	1.4850
6	15	11.8	1.0729

60 °C			
Muestra	Tiempo (días)	Concentración (%)	Log de la Concentración
1	0	114.6	2.0591
2	2	107.9	2.0330
3	6	91.4	1.9610
4	8	79.4	1.8999
5	10	74.8	1.8740
6	15	69.3	1.8410
7	22	59.7	1.7757
8	30	47.1	1.6727

45 °C			
Muestra	Tiempo (días)	Concentración (%)	Log de la Concentración
1	0	114.6	2.0591
2	8	105.9	2.0249
3	15	104.1	2.0175
4	30	101.0	2.0045
5	60	94.0	1.9732
6	90	86.7	1.9378

35 °C			
Muestra	Tiempo (días)	Concentración (%)	Log de la Concentración
1	0	114.6	2.0591
2	15	112.1	2.0495
3	30	110.1	2.0417
4	60	107.7	2.0321
5	90	104.7	2.0199

FORMULA (2)

75 °C			
Muestra	Tiempo (días)	Concentración (%)	Log de la Concentración
1	0	113.5	2.0551
2	1	92.6	1.9664
3	2	80.6	1.9062
4	6	59.4	1.7735
5	8	36.9	1.5674
6	10	27.2	1.4349
7	15	13.9	1.1427

60 °C			
Muestra	Tiempo (días)	Concentración (%)	Log de la Concentración
1	0	113.5	2.0551
2	2	103.3	2.0140
3	6	86.7	1.9380
4	8	79.4	1.9000
5	15	60.3	1.7803
6	22	43.7	1.6403
7	30	30.3	1.4807

45 °C			
Muestra	Tiempo (días)	Concentración (%)	Log de la Concentración
1	0	113.5	2.0551
2	8	109.4	2.0389
3	15	106.7	2.0279
4	30	88.7	1.9477
5	60	83.7	1.9228
6	90	77.0	1.8865

35 °C			
Muestra	Tiempo (días)	Concentración (%)	Log de la Concentración
1	0	113.5	2.0551
2	15	107.7	2.0320
3	30	104.6	2.0196
4	60	98.8	1.9946
5	90	91.4	1.9607

4.2.1 Determinación del Orden de Reacción

Para la determinación del orden de reacción, los datos anteriores serán tratados matemáticamente para observar si obedecen una cinética de cero, primero o algún otro orden.

La gráfica de la concentración contra el tiempo, ayudará en la obtención del orden de reacción. Sin embargo, es necesaria la obtención del coeficiente de correlación para determinar la existencia de una relación

lineal entre la concentración y el tiempo. Cuando ésta es perfecta, $r = 1$. Cuando las dos variables son completamente independientes $r = 0$.

En seguida, se muestran los coeficientes de correlación correspondientes a cada temperatura; pendiente de la recta (m) y la intersección con el eje de las ordenadas (b).

FORMULA (1)

75°C (cero orden)

$$r = -0.9661$$

$$m = -6.9391$$

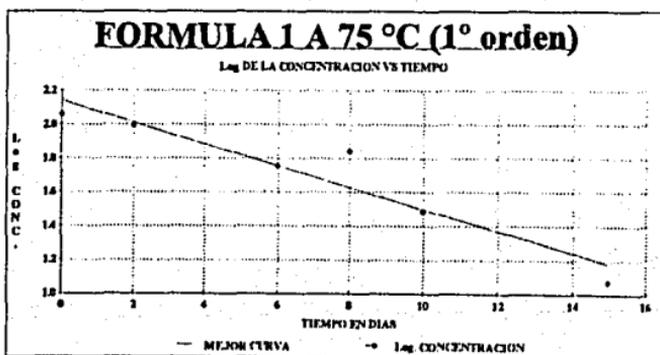
$$b = 111.0504$$

75°C (primer orden)

$$r = 0.9512$$

$$m = -6.42 \times 10^{-2}$$

$$b = 2.1398$$



60°C

$r = -0.9523$

$m = -2.1527$

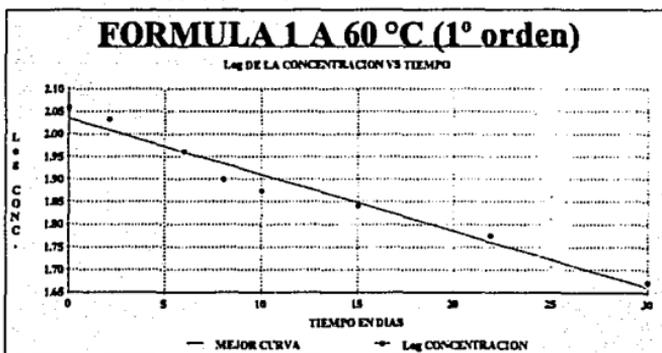
$b = 105.5504$

60°C (primer orden)

$r = -0.9820$

$m = -1.24 \times 10^{-2}$

$b = 2.0340$



45°C

$r = -0.9677$

$m = -0.2710$

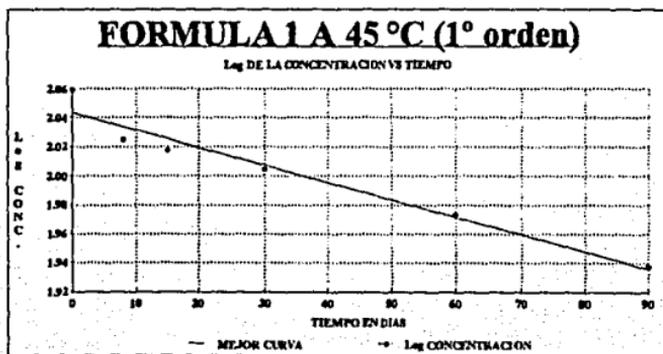
$b = 110.2177$

45°C (primer orden)

$r = -0.9772$

$m = -1.19 \times 10^{-3}$

$b = 2.0342$



35°C

$r = -0.9912$

$m = -0.1052$

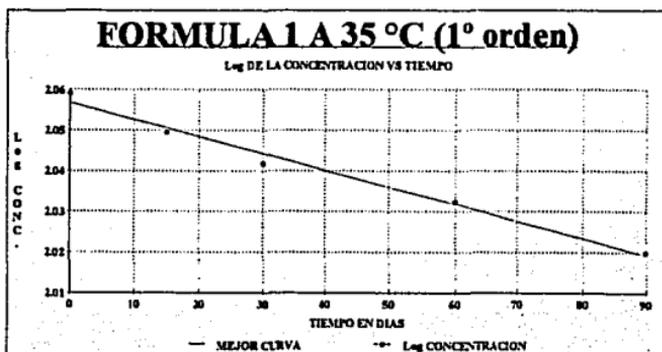
$b = 113.944$

35°C (primer orden)

$r = -0.9952$

$m = -4.28 \times 10^{-4}$

$b = 2.0567$



FORMULA (2)

75°C (cero orden)

$$r = -0.9661$$

$$m = -6.5096$$

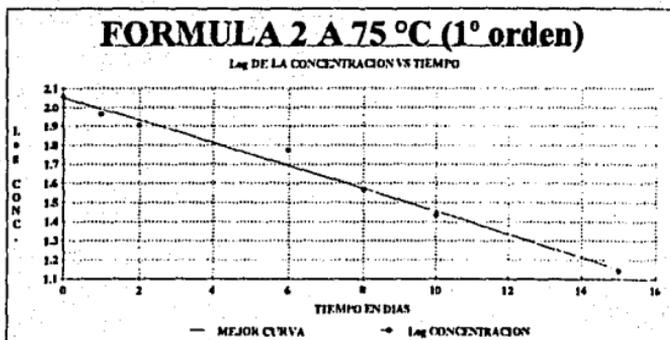
$$b = 99.6430$$

75°C (primer orden)

$$r = -0.9935$$

$$m = -5.97 \times 10^{-3}$$

$$b = 2.0506$$



60°C (cero orden)

$$r = -0.9856$$

$$m = -2.7380$$

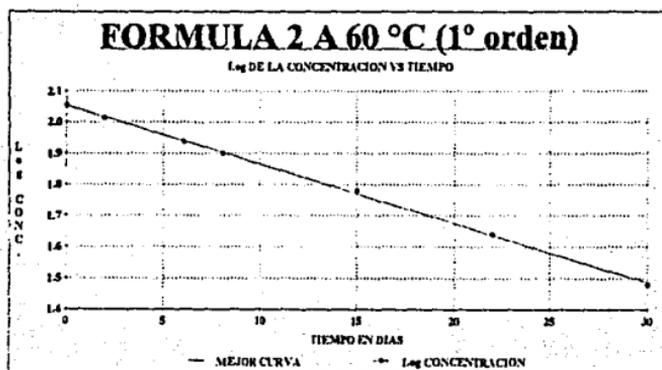
$$b = 106.3506$$

60°C (primer orden)

$$r = -0.9997$$

$$m = -1.89 \times 10^{-2}$$

$$b = 2.0543$$



45°C (cero orden)

$$r = -0.9445$$

$$m = -0.4154$$

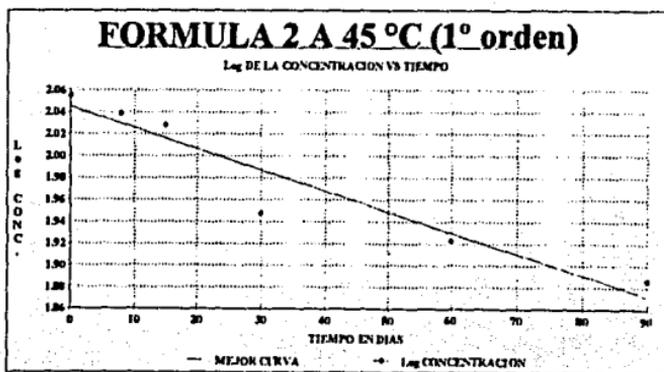
$$b = 110.5529$$

45°C (primer orden)

$$r = -0.9550$$

$$m = -1.92 \times 10^{-3}$$

$$b = 2.0449$$



35°C (cero orden)

$$r = -0.9941$$

$$m = -0.2330$$

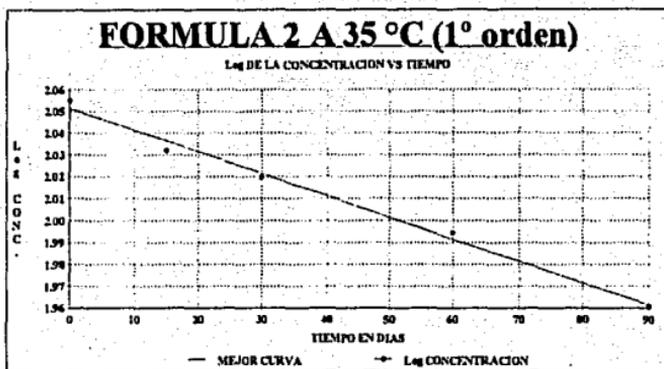
$$b = 112.2888$$

35°C (primer orden)

$$r = -0.9955$$

$$m = -9.98 \times 10^{-4}$$

$$b = 2.0513$$



Se graficaron los datos de concentración contra el tiempo, para determinar si la reacción sigue una cinética de cero orden. A su vez, para fines de comparación, se obtuvieron los valores del coeficiente de correlación para una cinética de primer orden, graficando el logaritmo de la concentración contra el tiempo.

De acuerdo a los datos obtenidos, el comportamiento de la reacción, corresponde una cinética de primer orden, ya que su linealidad es más estrecha, sus coeficientes de correlación y divergencia en el sitio de intersección con el eje de las ordenadas es menor, en comparación con la de la reacción de cero orden.

4.2.2 Determinación de la Vida del Producto

Para la estimación de la vida del producto, se requiere hacer el cálculo de la constante de velocidad específica a temperatura ambiente (25 °C). Dicho cálculo se realiza mediante la elaboración de la curva de Arrhenius, graficando los datos obtenidos para las constantes de velocidad específicas en forma logarítmica, en función del recíproco de la temperatura absoluta.

Ecuación de Arrhenius:

$$\text{Log } K = \text{Log } A - E_a/2.303RT$$

donde:

E_a = Energía de Activación

R = Constante de Roul (1.987 cal/mol)

T = Temperatura Absoluta

A = Factor de Frecuencia

K = Constante de Velocidad

Al graficar $\ln K$ vs $1/T$, se obtiene una recta, cuya pendiente es igual a E_a/R , posteriormente por extrapolación de la recta obtenida, se obtendrá el calor correspondiente a la $K_{25^\circ C}$. Una vez que se conoce este valor, se puede determinar $t_{90\%}$, que representa el tiempo en que la concentración de la droga es del 90 % y la cual está dada por: $90 = 0.1052/K$; para el caso de una reacción de primer orden.

A continuación, se muestran los datos correspondientes a las constantes de velocidad para cada temperatura.

4.2.2.1 Construcción de Curva de Arrhenius para:

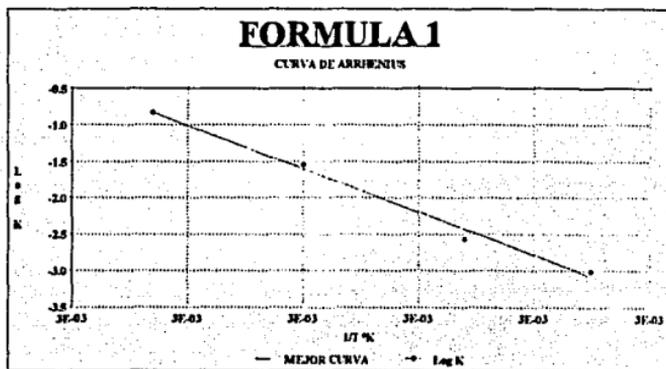
FORMULA I

FORMULA I				
T (°C)	K	T (°K)	1/T (°K)	Log K
35	9.83×10^{-5}	308.15	3.25×10^{-3}	-3.0075
45	2.56×10^{-3}	318.15	3.14×10^{-3}	-2.5622
60	2.86×10^{-2}	333.15	3.00×10^{-3}	-1.5436
75	1.48×10^{-1}	348.15	2.87×10^{-3}	-0.8274

$$r = -0.9955$$

$$m = -5930.27$$

$$b = 16.1911$$



El siguiente valor es el obtenido para el logaritmo de $K_{25^{\circ}\text{C}}$, extrapolado de la curva de Arrhenius:

$$Y_{25^{\circ}\text{C}} = \log K_{25^{\circ}\text{C}} = -3.6753$$

$$K_{25^{\circ}\text{C}} = 2.11 \times 10^{-4}$$

4.2.2.2 Cálculo de la Energía de Activación

La pendiente está relacionada con la energía de activación por la siguiente expresión:

$$m = -E_a/2.303K$$

Substituyendo los datos anteriores y el valor de 1.987 para R, se obtiene:

$$m = -5930.27$$

$$E_a = -(m)(2.303)(1.987) \text{ cal/mol}$$

$$E_a = -(-5930.27)(2.303)(1.987)$$

$$E_a = 27.137 \text{ cal/mol}$$

$$E_a = 27.137 \text{ Kcal/mol}$$

El valor obtenido de E_a , está dentro del rango de 10 a 30 Kcal/mol dentro del cual el análisis de estabilidad acelerada, sí es aplicable.

Para una reacción de primer orden, la vida para un 90% de actividad, se expresa con la siguiente ecuación:

$$t_{90\%} = 0.90 \ln/K_{25^\circ\text{C}}$$

$$t_{90\%} = 0.105/2.11 \times 10^{-4} = 491.23 \text{ días}$$

$$= 1.35 \text{ años}$$

Para una vida, con 75% de actividad:

$$t_{75\%} = 0.75 \ln/K_{25^{\circ}\text{C}}$$

$$t_{75\%} = 0.288/2.11 \times 10^{-4} = 1360.19 \text{ días}$$

$$= 3.75 \text{ años}$$

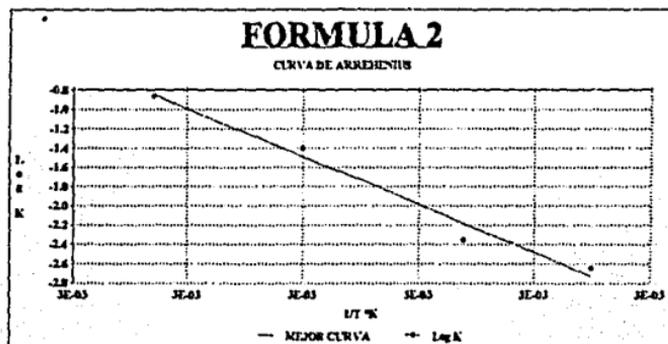
4.2.2.3 Construcción de Curva de Arrhenius

FORMULA 2

FORMULA 2				
T (°C)	K	T (°K)	1/T (°K)	Log K
35	2.29x10 ⁻³	308.15	3.25x10 ⁻³	-2.6402
45	4.42x10 ⁻³	318.15	3.14x10 ⁻³	-2.3544
60	4.36x10 ⁻²	333.15	3.00x10 ⁻³	-1.3979
75	5.97x10 ⁻²	348.15	2.87x10 ⁻³	-0.8617

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

r = -0.9888
m = -4946.67
b = 13.3480



El siguiente valor, es el obtenido para el logaritmo de $K_{25^{\circ}\text{C}}$, extrapolado de la curva de Arrhenius.

$$Y_{25^{\circ}\text{C}} = \log K_{25^{\circ}\text{C}} = -3.2233$$

$$K_{25^{\circ}\text{C}} = 5.98 \times 10^{-4}$$

4.2.2.4 Cálculo de la Energía de Activación

$$m = -E_a/2.303 K$$

Substituyendo los valores en la ecuación:

$$m = -4946.67$$

$$E_a = -(m)(2.303)(1.987) \text{ cal/mol}$$

$$E_a = -(-4946.67)(2.303)(1.987)$$

$$E_a = 22636.26 \text{ cal/mol}$$

$$E_a = 22.64 \text{ Kcal/mol}$$

El valor obtenido de E_a , se encuentra dentro del rango de 10 a 30 Kcal/mol, para que sea aplicado el análisis de estabilidad acelerada.

$$t_{90\%} = 0.90 \ln/K_{25^\circ\text{C}}$$

$$t_{90\%} = 0.105/5.98 \times 10^{-4} = 175.6 \text{ días}$$
$$= 0.48 \text{ años}$$

Para una vida, con 75% de actividad:

$$t_{75\%} = 0.75 \ln/K_{25^\circ\text{C}}$$

$$t_{75\%} = 0.288/5.98 \times 10^{-4} = 279.8 \text{ días}$$
$$= 0.77 \text{ años}$$

5 CONCLUSIONES

Se demostró que el método espectrofluorométrico sí reúne las características de precisión necesarias para la obtención de resultados dentro de los límites de confiabilidad aceptable. Además se observó que sí obedece a la ley de Beer.

La degradación del producto, se condujo de acuerdo a una cinética de primer orden, conclusión a la que se llegó previo tratamiento matemático de los datos obtenidos durante el estudio de estabilidad a varias temperaturas, en ambas formulaciones.

La energía de activación calculada, se encontró dentro de un valor comprendido en un rango de 10 a 30 KCal/mol, el método de análisis de estabilidad acelerada sí se aplica en ambas formulaciones.

De acuerdo a los datos obtenidos, en el análisis de estabilidad acelerada, la formulación (1) con buffer de acetatos, resultó más estable fisicoquímicamente, con una T(90%) de 1.35 años, comparativamente con la formulación (2) con buffer de lactatos con una T(90%) de 0.77 años.

Se recomienda que se continúe la investigación y desarrollo de nuevas formulas con su respectivo estudio de biodisponibilidad, para obtener un producto lo suficientemente estable para que produzca el efecto terapéutico deseado durante un tiempo aceptable de permanencia en el mercado.

6 BIBLIOGRAFIA

1.- USP XX, NF XV. UNITES STATES PHARMACOPEIA

2.- Goodman, G. A., Goodman L. S., Rall T. W., LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA, Edición No. 7, Editorial Médica Panamericana. México, 1987.

3.- Connors, K. A., Amidon, Lloyd, G., Lloyd, K., CHEMICAL STABILITY OF PHARMACEUTICAL; A Wiley Interscience Publication 1979 (U.S.A.)

4.- Hajratwala, B.R., INESTABILIDAD DE EPINEFRINA EN SOLUCIONES QUE CONTIENEN SULFITO. Drug Devel. Ind. Pharmacy. Vol. 3, Num. 1, 1977

5.- Klaus, F., ANALITICAL PROFILES OF DRUG SUBSTANCES, Academic Press, Inc. (London) LTD. 1978.

6.- Matindale, THE EXTRA PHARMACOPEIA, edición No. 29, editorial Pharmaceutical Press, Inglaterra, 1989.

7.- Sbarbati, N. ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS,
Argentina, El Ateneo, 1975.

8.- Helman J. FARMACOTECNIA TEORICA Y PRACTICA,
Tomo No. 8, México, Cia. Editorial Continental, S.a. de C.V., 1982.