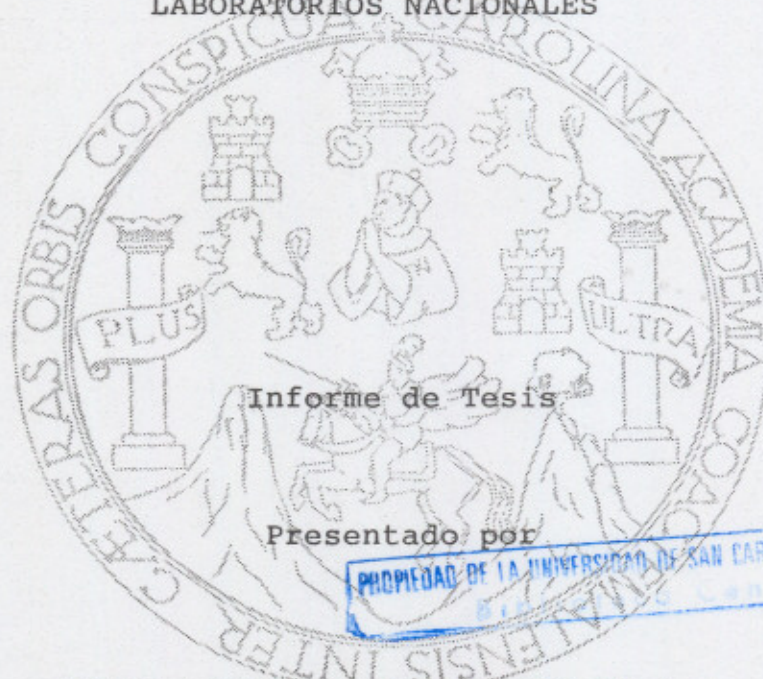


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

EVALUACION DE LA ESTABILIDAD ACELERADA
PARA PARENTERALES A BASE DE CLORHIDRATO DE LIDOCAINA
AL 2% CON EPINEFRINA, FABRICADA POR
LABORATORIOS NACIONALES



SYBIL ARIADNA MORAN SEGURA DE I.

Para optar el título de

Químico Farmacéutico

Guatemala, octubre de 1995

D.L.
06
†(710) G.F.

JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

DECANO	Lic. Jorge Pérez Folgar
SECRETARIA	Licda. Eleonora Gaitán Izaguirre
VOCAL I	Lic. Miguel Angel Herrera Gálvez
VOCAL II	Lic. Gerardo Leonel Arroyo Catalán
VOCAL III	Lic. Miguel Orlando Garza Sagastume
VOCAL IV	Br. Ana María Rodas Cardona
VOCAL V	Br. Hayro Oswaldo García García

ACTO QUE DEDICO

- A DIOS Fuete de toda sabiduría y Luz de mi vida.
- A MI IGLESIA Iglesia Evangélica Puerta del Cielo através de la cual he conocido más a Cristo.
- A MIS PADRES Carmen Adilia Segura Hernández
José Fernando Morán Rodriguez
Que mi triunfo sea un premio a sus múltiples sacrificios.
- A MI ESPOSO César Augusto Ibarra Maldonado
Por su incalculable apoyo.
- A MI HIJA Laura Mercedes Ibarra Morán
Con amor.
- A MIS HERMANAS Adilia León de Barneond
Ileana Morán Segura.
- A MIS SOBRINOS Juan Carlos y Cristian Barneond
Harry Dutschmann Morán.
- A MIS SUEGROS Patrocinio Ibarra Delgado
Julieta Maldonado de Ibarra.
- A MIS CUÑADOS Baltazar Barneond, Blanqui de Alvarado
Tita de Monrroy, Fredy Cruz, Antonio y Luis Ibarra.
- A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS Ana Beatriz Cordero, Carolina Lemus,
Tánea Ramos, Edna Alvarado, Vilma Calderón
Claudia y Lilian Guzman, Ivan Pineda
Héctor Diaz, Jorge Puac, Yoli Schwartz.

AGRADECIMIENTOS

- Lic. Elfego Rolando López, por su amistad y asesoría a esta tesis.
- Licda. Gloria Navas , Revisora.
- Licda. Beatriz Medinilla, Revisora.
- Licda. Clemencia Gálvez, Licda. Lorena Serna , Lic. Francisco Monterroso, por su amistad.

INDICE

	Pag.
1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCION	3
3. ANTECEDENTES	5
4. JUSTIFICACION	7
5. OBJETIVOS	8
6. HIPOTESIS	9
7. MATERIALES Y METODOS	10
8. RESULTADOS	16
9. DISCUSION DE RESULTADOS	32
10. CONCLUSIONES	36
11. RECOMENDACIONES	37
12. REFERENCIAS	38
13. ANEXOS	40

1. RESUMEN

Para realizar el estudio de estabilidad acelerada del clorhidrato de lidocaína al 2% con epinefrina, primeramente se realizó una encuesta a conveniencia (anexo IV) en diferentes clínicas odontológicas de Guatemala, coincidiendo to dos en el uso de lidocaína al 2% con epinefrina.

Seguidamente se visitó la Dirección General de Servicios de Salud para determinar el número de laboratorios nacionales que elaboran este anestésico; se encontró que solamente dos lo producen.

Se seleccionaron trece muestras de cada laboratorio , las cuales se sometieron a temperaturas de 37, 45, 60, y 80 grados centígrados (tres muestras para cada una de las temperaturas), realizándose el análisis a intervalo de tiempo determinado para cada temperatura, los parámetros evaluados fueron: cuantificación de principios activos , determinación de pH y ensayos organolépticos: olor, color, sabor y limpidez. También se realizó lo anterior a una muestra del laboratorio A y B a 25 grados centígrados.

Con el porcentaje de concentración obtenido en cada análisis se graficó el logaritmo de éste versus el tiempo, lo cual se confirmó através de la representación gráfica de Arrhenius y por la determinación del coeficiente de correlación. Los resultados obtenidos a 80 y 60 grados centígrados se descartaron ya que el medicamento a la primera temperatura se deterioró y a la segunda se degradó más de un 10% ,

por lo que hubo diferencia en la determinación de los cálculos de fecha de expiración a estas temperaturas.

Al finalizar este estudio se observó que el envase que mejor conservó el producto fué el de vidrio , no así el de plástico en el cual se deterioró la muestra a 80 grados °C.

La hipótesis planteada en este trabajo se verificó debido a que los medicamentos sí tuvieron un tiempo de vida útil mayor de dos años, lo cual se encontró expresado en la etiqueta de los medicamentos analizados.

2. INTRODUCCION

La estabilidad es una propiedad de una forma farmacéutica que mantiene entre límites específicos, y durante un tiempo determinado de almacenamiento y uso, las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas que tenían en el momento de su fabricación. (1).

Un producto inestable puede afectar la seguridad, efectividad, y aceptabilidad de un medicamento (1). Por ello es necesario realizar los ensayos de estabilidad acelerada (a corto plazo) con el objeto de que el fabricante establezca la vida útil del medicamento, para asignar su fecha de expiración.

Es necesario que la industria farmacéutica evalúe la estabilidad de los productos que elabora, ya que ésta forma parte del concepto de calidad que representa garantía y seguridad al consumidor.

El clorhidrato de lidocaína al 2% es un anestésico local utilizado en intervenciones dentales. Con mucha frecuencia se combina con epinefrina para prolongar la acción anestésica y, al igual que otros fármacos puede sufrir alteraciones durante su almacenaje y consumo. Factores fisicoquímicos como el incremento de la temperatura aceleran la reacción de degradación, inactivándose así los principios activos. La velocidad de degradación de muchas drogas está estrechamente ligada al pH. Determinadas drogas pueden ser estables a un pH dado, pero en contacto con otras de diferente pH pueden descomponerse. La estabilidad de casi to -

dos los anestésicos locales, ésteres y amidas dependen fundamentalmente del pH (2).

La humedad del ambiente es otra causa importante del deterioro de los medicamentos, ya que promueve el desarrollo de microorganismos.

Por lo expuesto con anterioridad, en la presente investigación se realizaron ensayos de estabilidad acelerada en el clorhidrato de lidocaína al 2% con epinefrina. Con base a estos estudios se determinó la fecha de expiración de este medicamento para confirmar la calidad, la cual garantiza seguridad y efectividad al paciente.

3. ANTECEDENTES

De acuerdo a la revisión bibliográfica se constató que no existe información en la facultad de Ciencias Químicas y Farmacia acerca de la estabilidad del clorhidrato de lido - caína al 2% con epinefrina, sin embargo existen estudios de estabilidad realizados a otros medicamentos, los cuales se mencionan a continuación:

En 1992 se efectuó un estudio de estabilidad acelerada en cuatro formulaciones de elíxires de acetaminofén, habiéndose encontrado un tiempo de vida útil de tres años . En análisis organolépticos y de pH las formulaciones en su mayoría cumplieron con las especificaciones establecidas. Con base a las pruebas de estabilidad no acelerada se determinó que el tiempo de vida útil para las formulaciones y soluciones era mayor de tres años, en este análisis se demostró que a temperatura ambiente en las muestras analizadas hubo pocas variaciones en las concentraciones de principio activo (12).

En general en ambos estudios las formulaciones de elíxires de acetaminofén cumplieron con el tiempo de vida útil esperado.

Existe otra evaluación de la estabilidad de los elíxires de acetaminofén comercializados en los laboratorios nacionales de Guatemala realizado en 1992, en esta investigación se seleccionaron 10 laboratorios nacionales y se usaron 18 muestras de éstos, sometiéndose a pruebas aceleradas y no aceleradas, en las cuales se determinó que el 70% de los productos de acetaminofén presentaron fechas de vencimiento menor a las reportadas en las etiquetas. En dichos ensayos ninguno de los elíxires a base de acetaminofén su-

frió pérdida del 10% en su principio activo (11).

En 1991 se realizó una comparación de la estabilidad de la penicilina G sódica, penicilina G benzatínica, liofilizados estériles que se envasaron en: recipientes de polipropileno 3,200 HX y en frascos de vidrio tipo II, en este estudio se llegó a determinar que la penicilina G sódica y la penicilina G benzatínica eran más estables en envases de polipropileno 3,200 HX con respecto a los frascos tipo II; en el caso de los primeros envases la penicilina G sódica tuvo un 4% de vida útil y la penicilina G benzatínica un 30% mayor que los envasados en los frascos de vidrio tipo II (13).

4. JUSTIFICACION

La determinación de la estabilidad de productos farmacéuticos es importante dentro del control de calidad para establecer la vida útil de los mismos y asegurar de esta forma la efectividad al ser usados por el paciente.

Muchas veces la estabilidad puede ser afectada por el almacenaje y consumo de los medicamentos y si éstos son utilizados en forma alterada pueden provocar serios problemas de salud al consumidor.

Por esta razón fué prioritario analizar la estabilidad de los productos farmacéuticos, principalmente de aquellos que por su vía de administración son de uso delicado, como es el caso de los parenterales. En base a encuestas realizadas por conveniencia en diferentes clínicas dentales, pudo establecerse que la solución inyectable de clorhidrato de lidocaína al 2% con epinefrina, era utilizada principalmente como anestésico local, ya que la epinefrina prolonga el efecto de la lidocaína.

5. OBJETIVOS

5.1 Evaluar la estabilidad fisicoquímica en forma acelerada, de las formulaciones inyectables a base de clorhidrato de lidocaína al 2% con epinefrina fabricados en laboratorios nacionales.

5.2 Determinar si los productos que manufactura la industria nacional cumplen con un período de tiempo igual ó mayor de dos años después de la fecha de producción.

6. HIPOTESIS

Los productos parenterales a base de clorhidrato de lidocaína al 2% con epinefrina elaborados en laboratorios nacionales, son estables por un período de tiempo igual ó mayor a dos años después de la fecha de producción.

7. MATERIALES Y METODOS

7.1 UNIVERSO DE TRABAJO

Constituido por 26 muestras de clorhidrato de lidocaína al 2% con epinefrina producidas por laboratorios nacionales.

7.2 MEDIOS:

7.2.1 Recursos Humanos:

7.2.1.1 Autor: Sybil Ariadna Morán Segura de Ibarra

7.2.1.2 Asesor: Lic. Elfego Rolando López

7.2.2 Recursos Materiales:

- Espectofotómetro
- Incubadora
- Horno
- Termómetro
- Material y cristalería de laboratorio
- Reactivos
- 26 muestras de clorhidrato de lidocaína al 2% con epinefrina producidas por laboratorios nacionales.

7.3 PROCEDIMIENTO:

7.3.1 Revisión bibliográfica.

7.3.2 Investigación para determinar el número de muestras de clorhidrato de lidocaína la 2% con epinefrina registrados, para ello se acudió al departamento de Registro de Control de Medicamentos, para solicitar el listado de los preparados que se comercializan en Guatemala, elaborados en laboratorios nacionales. Se empleó una muestra de cada laboratorio para cada uno de los ensayos.

7.3.4 Análisis de las muestras através de ensayos de estabilidad acelerada.

7.3.5 Análisis organoléptico: evaluación del color , olor y limpidez de la solución.

7.3.6 Determinación potenciométrica del pH: el pH de la solución debe estar en un rango de 3.3 y 5.5 .

7.3.7 ENSAYOS PARA CUANTIFICACION DE PRINCIPIO ACTIVO:

Clorhidrato de lidocaína al 2%: Transferir cuantitativamente 10ml de clorhidrato de lidocaína a una ampolla de decantación, agregar 5ml de hidróxido de sodio al 40%, extraer con 3 porciones de 20ml de cloroformo.

Filtrar através de un algodón humedecido con cloroformo y cubierto con una capa de sulfato de sodio anhidro; recoger el filtrado en un erlenmeyer y lavar el algodón con 15ml de cloroformo. Agregar 20ml de ácido acético glacial y titular con ácido perclórico 0.1 N , agregar una gota de cristal violeta como indicador, valorar hasta cambio azul turquesa.

Hacer un blanco sustituyendo los extractos clorofórmicos por cloroformo puro y procediendo igual que con la muestra. Cada ml de ácido perclórico 0.1 N equivale a 27.08 mg de clorhidrato de lidocaína.

Epinefrina; Reactivos:

1. Buffer de glicina: mezclar 42g de bicarbonato de sodio y 50g de bicarbonato de potasio con 180ml de agua (solución A), mezclar 37.5g de ácido aminoacético (glicina), 15ml de amoníaco en 180ml de agua, mezclar esta solución con la solución A y ajustar el volumen a 500ml.

2. Solución de sulfato citrato de hierro II: disolver 0.1g de piro sulfato de sodio en 20ml de agua, agregar 1ml de ácido clorhídrico 2N, 0.15g de sulfato ferroso

y 1g de citrato de sodio. La solución 2 debe estar recientemente preparada.

Preparación del Estandar: pesar exactamente 50mg de epinefrina y transferirlos a un balón volumétrico de 100ml con ayuda de 50ml de agua, agregar unas gotas de ácido clorhídrico concentrado, para solubilizar llevar a volumen con agua y mezclar. De la solución anterior medir 2ml y transferirlos a un balón volumétrico de 100ml, llevar a volumen con agua y mezclar (concentración de 10mcg/ml).

Procedimiento: medir 10ml de la muestra y transferirlos a una ampolla de decantación de 125ml, tratar la muestra y el patrón de la misma manera. Agregar a cada ampolla 50mg de bisulfito de sodio, 0.5ml de la solución de sulfato citrato de hierro II y 1ml de buffer de glicina, mezclar y dejar reposar por 10 minutos; extraer con 10ml de éter, permitir que se separen las fases. Descartar el éter y medir las absorbancias de la capa acuosa de muestra y estandar en espectrofotómetro adecuado con celdas de 1cm y una longitud de onda de 540nm. Utilizando agua como blanco. Calcular el contenido de epinefrina en mg/ml por la fórmula:

$$\text{mg/ml} = \frac{\text{dil}}{m} \times \text{Cp} \times \frac{\text{Am}}{\text{Ap}}$$

Dónde: Am y Ap = absorbancia de la muestra y del patrón respectivamente.

Cp = es la concentración del patrón en mcg/ml.

Dil = dilución de la muestra.

7.3.8.1 Estudio de estabilidad acelerada: se someterán las muestras a cuatro diferentes tratamientos de acuerdo a la siguiente tabla:

TEMPERATURA °C	TIEMPO TOTAL EN DIAS	INTERVALO DE ANALISIS AL PRINCIPIO Y CADA
80	15	5 días
60	30	10 días
45	60	20 días
37	90	30 días

Después de cada intervalo de análisis se efectuaron las determinaciones de las concentraciones de clorhidrato de lidocaína y epinefrina, así como las de pH y análisis organoléptico.

7.3.8.2 Tratamiento matemático, cálculo de fechas de expiración para estudios acelerados: se determinó el promedio de los valores obtenidos en cada intervalo de análisis por temperatura de las diferentes muestras de los laboratorios, obteniéndose así un dato respectivo, se realizó de la siguiente forma:

1. Se elaboró la gráfico de tiempo contra el logaritmo del porcentaje de la concentración remanente a la temperatura dada, luego se calculó la pendiente.

$$\text{Pendiente} = Y2 - Y1 / X2 - X1$$

donde: Y2 = al logaritmo del % de la concentración final.

Y1 = al logaritmo del % de la concentración inicial.

X2 = tiempo final en días

X1 = tiempo inicial en días

2. Se calculó la constante de velocidad de la reacción a la temperatura dada así:

$$K = (\text{pendiente}) (-2.303) \text{ donde:}$$

pendiente = pendiente de la concentración y temperatura dada.

-2.303 = inverso del logaritmo natural, dimensional en días.

K = constante de velocidad de la reacción.

3. Se trazó una gráfica de Arrhenius en la cual el eje X se colocó:

1/Temperatura absoluta

eje Y = $\ln K$ de velocidad.

Pendiente = $\frac{Y_2 - Y_1}{X_2 - X_1}$

$Y_2 = \ln K$ a la temperatura más baja.

$Y_1 = \ln K$ a la temperatura más alta.

$X_2 = 1/\text{temperatura absoluta menor.}$

$X_1 = 1/\text{temperatura absoluta mayor.}$

Se extrapoló el valor de K a 25 grados centígrados despejando Y_2 de la fórmula anterior.

5. Se encontró el tiempo en el que el compuesto llegó al 90% de su concentración, mediante la siguiente ecuación:

$t = (-2.303/K) (\log C_0/C)$ donde:

t = tiempo en días.

2.303 = inverso del logaritmo natural.

C_0 = concentración inicial.

C = concentración al tiempo t.

K = constante de velocidad de la reacción a 25 grados centígrados.

7.4 Diseño de la Investigación:

7.4.1 Diseño de muestreo:

se seleccionaron los dos únicos laboratorios nacionales que producen clorhidrato de lidocaína al 2% con epinefrina, se utilizaron 13 muestras de cada laboratorio para el análisis de estabilidad acelerada, obtenidas de la siguiente forma: 3 muestras para cada tratamiento y 1 a temperatura ambiente, los resultados se interpretaron a través de un análisis de regresión lineal simple, en total se analizaron 26 muestras.

7.4.2 Tratamiento de las muestras:

Se realizaron estudios de estabilidad acelerada (a corto plazo) utilizando 13 muestras para cada laboratorio, se analizaron 3 muestras para cada uno de los tratamientos de la siguiente forma:

TEMPERATURA C	TIEMPO TOTAL EN DIAS	INTERVALO DE ANALISIS AL PRINCIPIO Y CADA
80	15	5 días
60	30	10 días
45	60	20 días
37	90	30 días

6.4.3 Análisis de resultados:

De las muestras de clorhidrato de lidocaína con epinefrina que se analizaron, se calculó el promedio de las concentraciones, por medio de los tratamientos señalados en los incisos 7.3.7 y 7.3.8.2 para determinar la fecha de expiración de cada producto, la cual se comparó con la fecha impresa en la etiqueta.

8. RESULTADOS

Se realizaron ensayos de estabilidad acelerada en 26 muestras de lidocaína al 2% con epinefrina (13 muestras del laboratorio A y 13 del laboratorio B), encontrándose que presentaron un tiempo de vida útil mayor de dos años después de la fecha de producción.

- Se determinó el porcentaje de la concentración de las muestras a diferentes temperaturas (80,60,45 y 37 grados C) así como la pendiente y la constante de velocidad de la lidocaína y la epinefrina, éstas únicamente a las temperaturas de 45 y 37 grados centígrados (tablas 1,2,4,5).

- Gráficamente se representó la cinética de degradación de cada principio activo a las temperaturas de 45 y 37 grados centígrados (gráficas 1,3,5,7).

- Se elaboró la gráfica de Arrhenius de los principios activos, también se determinó el coeficiente de correlación a las temperaturas de 37 y 45 grados, verificandose así que la reacción de degradación de las muestras era de orden uno (gráficas 2,4,6,8).

- Para los resultados en los ensayos organolépticos se encontró que únicamente hubo variación a la temperatura de 80 grados centígrados las cuales se deterioraron para el laboratorio A, a 45 y 37 grados los resultados fueron confiables (tablas 3, 6).

SIGNIFICADO DE ABREVIATURAS

t = tiempo en años

K = constante de velocidad de la reacción
a temperatura dada

Con = concentración en mg/ml

% = porcentaje de la concentración

r = coeficiente de correlación

x = eje de las abscisas

y = eje de las ordenadas

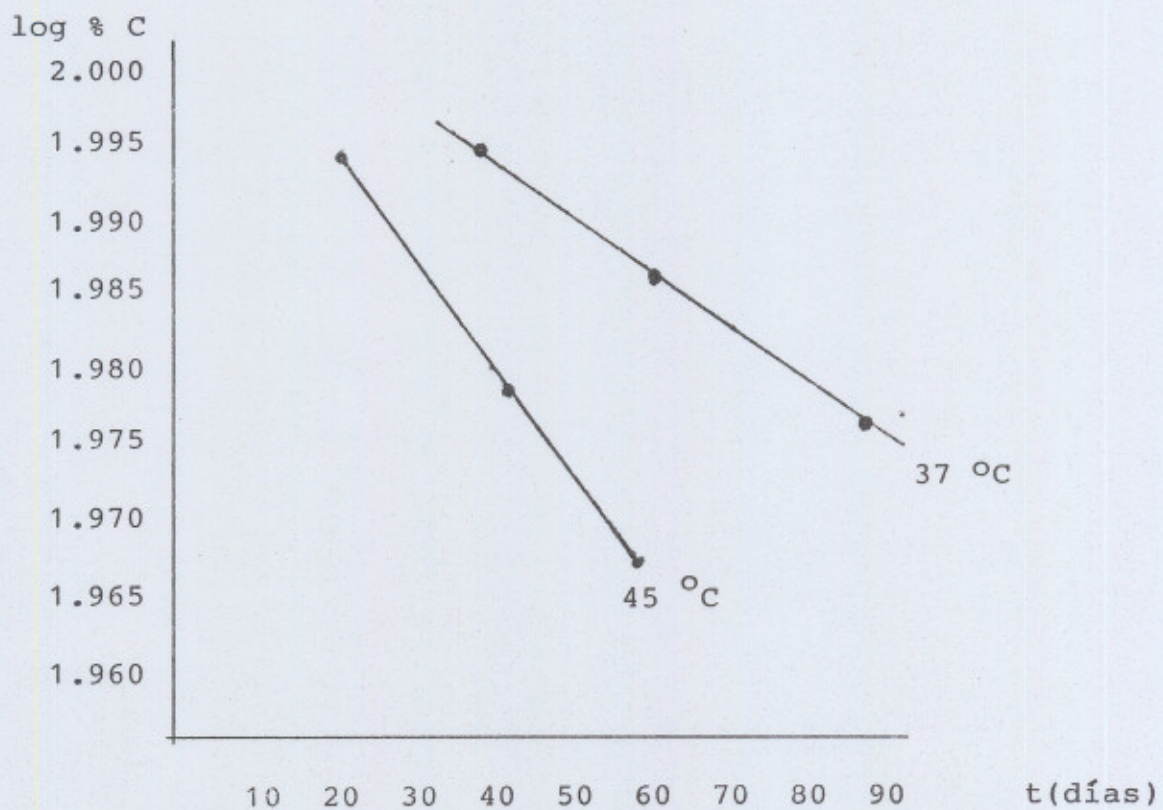
TABLA No. 1
 ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA
 CLORHIDRATO DE LIDOCAINA AL 2%
 FABRICADA POR EL LABORATORIO A

Concentración inicial = 20 mg/ml

Temperatura C	Tiempo días	Con.	%	log C	Pendiente	K
45	20	19.74	98.70	1.99431	-4.43034×10^{-4}	1.02030×10^{-3}
	40	18.95	94.76	1.97662		
	60	18.57	92.84	1.97671		
37	30	19.76	98.80	1.99475	-2.00446×10^{-4}	4.61628×10^{-4}
	60	19.25	96.25	1.98340		
	90	18.95	94.78	1.97671		

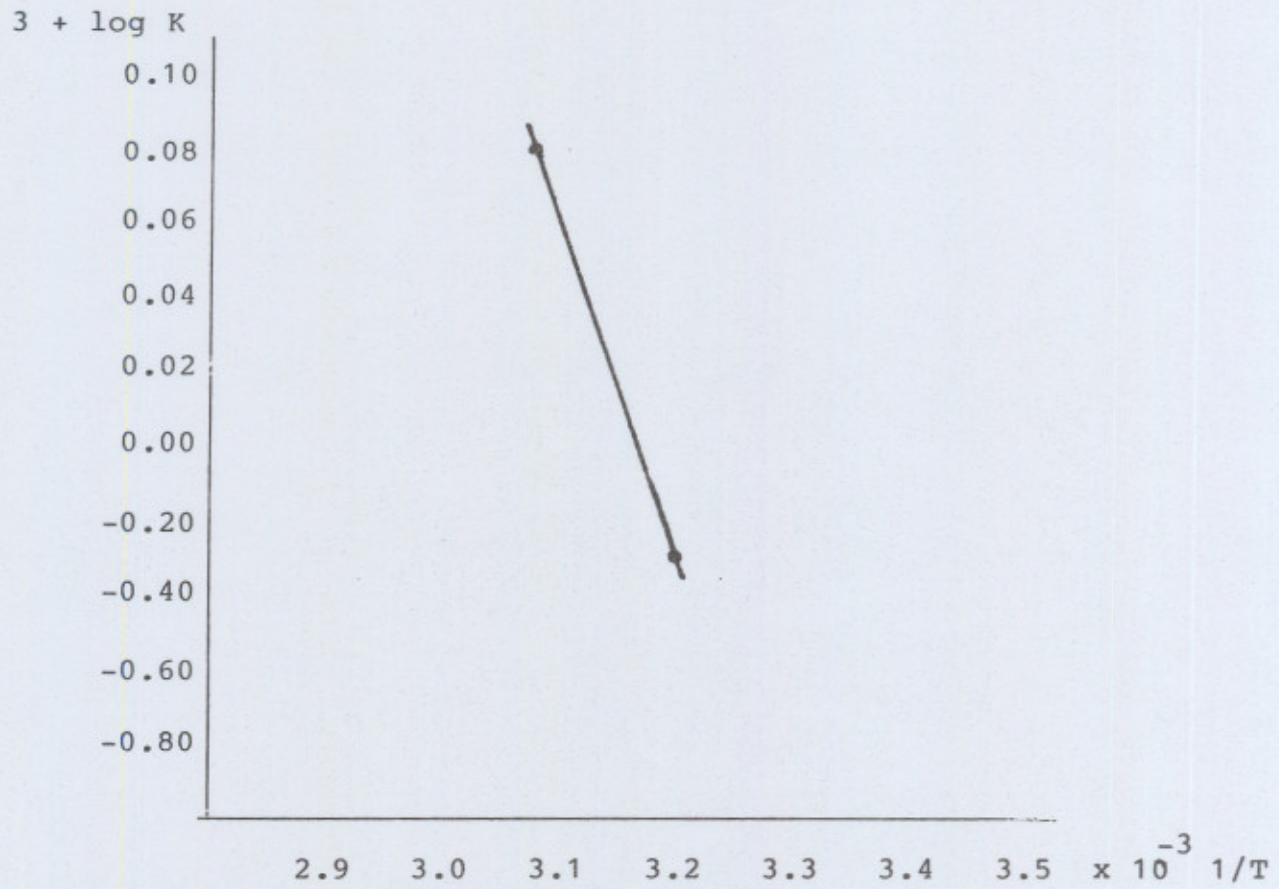
* tiempo calculado = 2 años 2 meses

GRAFICA No. 1
REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LA
DE LA REACCION DE DEGRADACION
DE LIDOCAINA FABRICADA POR EL LAB. A



Representación lineal
Orden de la reacción = 1

GRAFICA No. 2
 REPRESENTACION GRAFICA DE
 ARRHENIUS LIDOCAINA ELABORADA
 POR EL LABORATORIO A



x	y	r
0.08	3.1×10^{-3}	0.9950397
-0.33	3.2×10^{-3}	

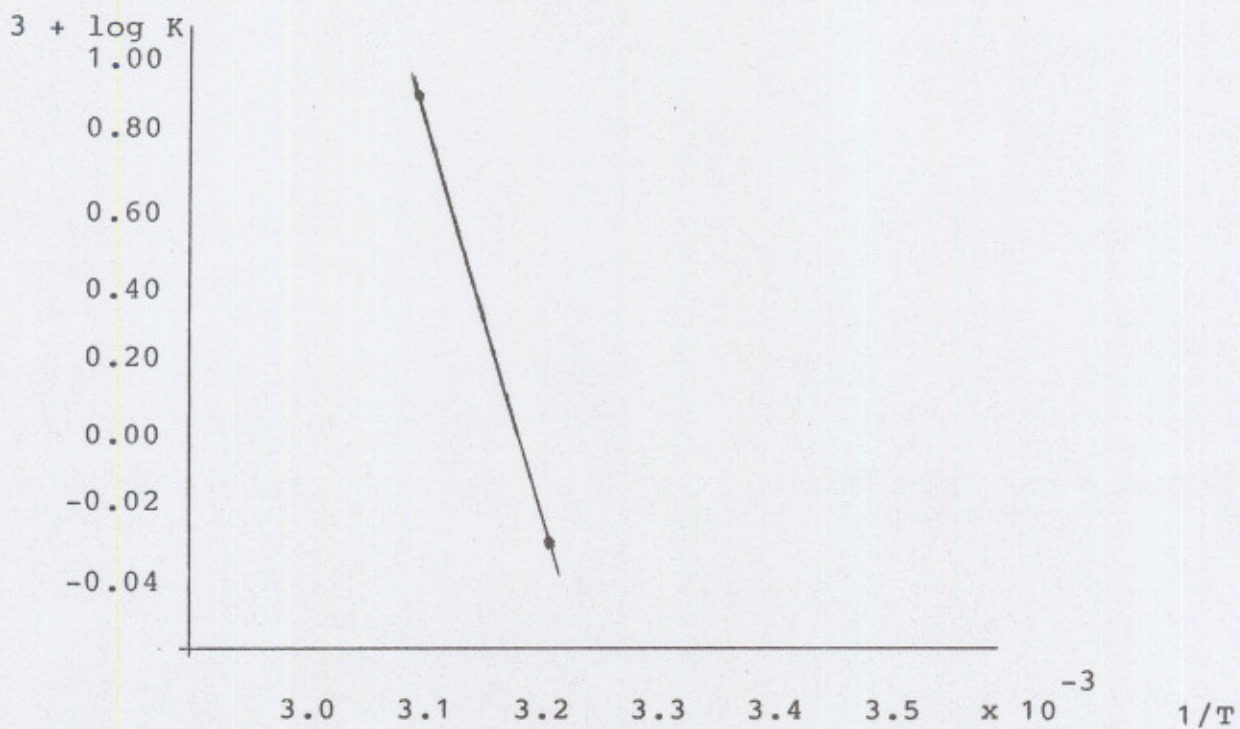
TABLA No.2
 ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA
 EPINEFRINA FABRICADA POR
 EL LABORATORIO A

Concentración inicial = 0.01 mg/ml

Temperatura C	Tiempo días	Con.	%	log C	Pendiente	K
45	20	9.87×10^{-3}	98.78	1.99025	-5.47238×10^{-4}	1.26028×10^{-3}
	40	9.38×10^{-3}	93.88	1.97257		
	60	9.06×10^{-3}	90.66	1.95741		
37	30	9.87×10^{-3}	98.66	1.99414	-2.44273×10^{-4}	5.62561×10^{-4}
	60	9.69×10^{-3}	96.89	1.98627		
	90	9.38×10^{-3}	93.79	1.97215		

* tiempo calculado = 3 años 8 meses

GRAFICA No. 4
 REPRESENTACION GRAFICA DE
 ARRHENIUS EPINEFRINA ELABORADA
 POR EL LABORATORIO A



x	y	r
0.89	3.1×10^{-3}	0.9493401
-0.10	3.2×10^{-3}	

TABLA No. 3
ANALISIS ORGANOLEPTICO Y PH
CLORHIDRATO DE LIDOCAINA AL 2% CON EPINEFRINA
FABRICADA POR EL LABORATORIO A

Temperatura C	Tiempo días	pH	Olor	Sabor	Color	Transparencia
80	5	ind.	ind.	ind.	café	opaco
	10	ind.	ind.	ind.	café	opaco
	15	ind.	ind.	ind.	café	opaco
60	10	3.5	inoloro	amargo	inoloro	transparente
	20	3.9	inoloro	amargo	inoloro	transparente
	30	4.0	inoloro	amargo	inoloro	transparente
45	20	3.8	inoloro	amargo	inoloro	transparente
	40	3.9	inoloro	amargo	inoloro	transparente
	60	4.0	inoloro	amargo	inoloro	transparente
37	30	4.2	inoloro	amargo	inoloro	transparente
	60	4.2	inoloro	amargo	inoloro	transparente
	90	4.2	inoloro	amargo	inoloro	transparente

* el pH debe estar entre 3.3 y 5.5

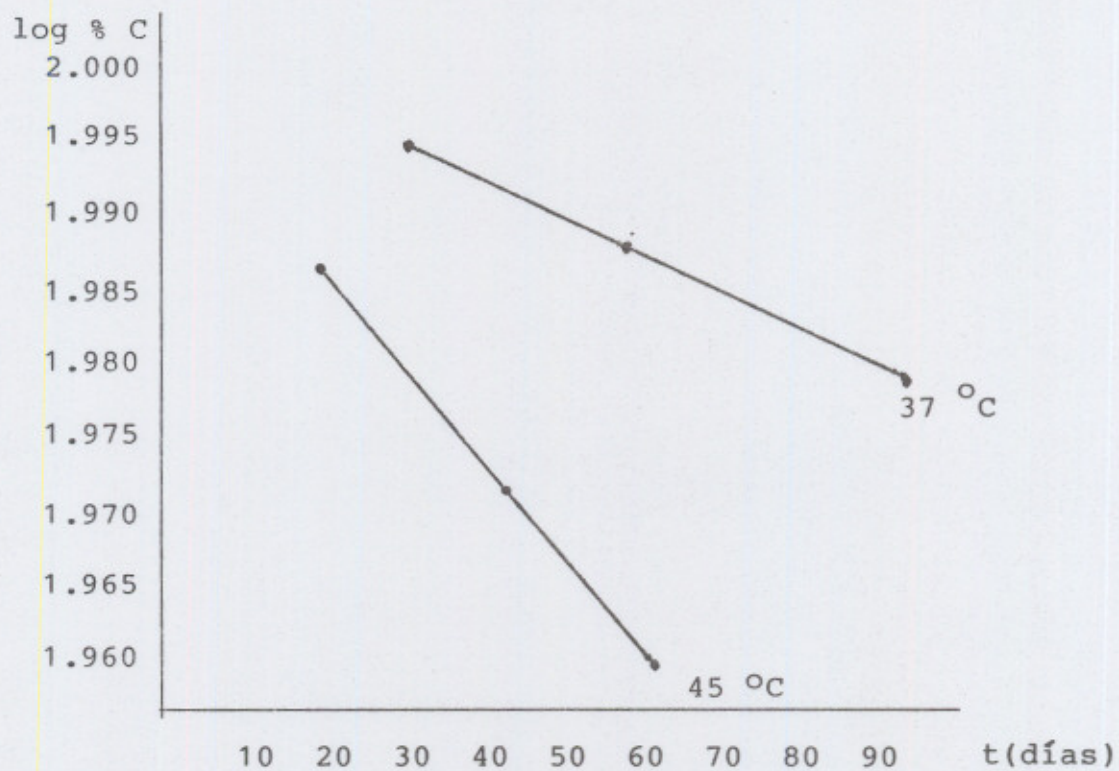
TABLA No. 4
 ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA
 CLORHIDRATO DE LIDOCAINA AL 2%
 FABRICADA POR FL LABORATORIO B

Concentración inicial = 20 mg/ml

Temperatura C	Tiempo días	Con.	%	log C	Pendiente	K
45	20	19.42	97.12	1.98730	-4.86250×10^{-4}	1.11983×10^{-3}
	40	18.82	94.12	1.97368		
	60	18.16	90.81	1.95813		
37	30	19.74	98.72	1.99440	-1.77735×10^{-4}	4.09324×10^{-4}
	60	19.38	96.92	1.98641		
	90	19.03	95.15	1.97840		

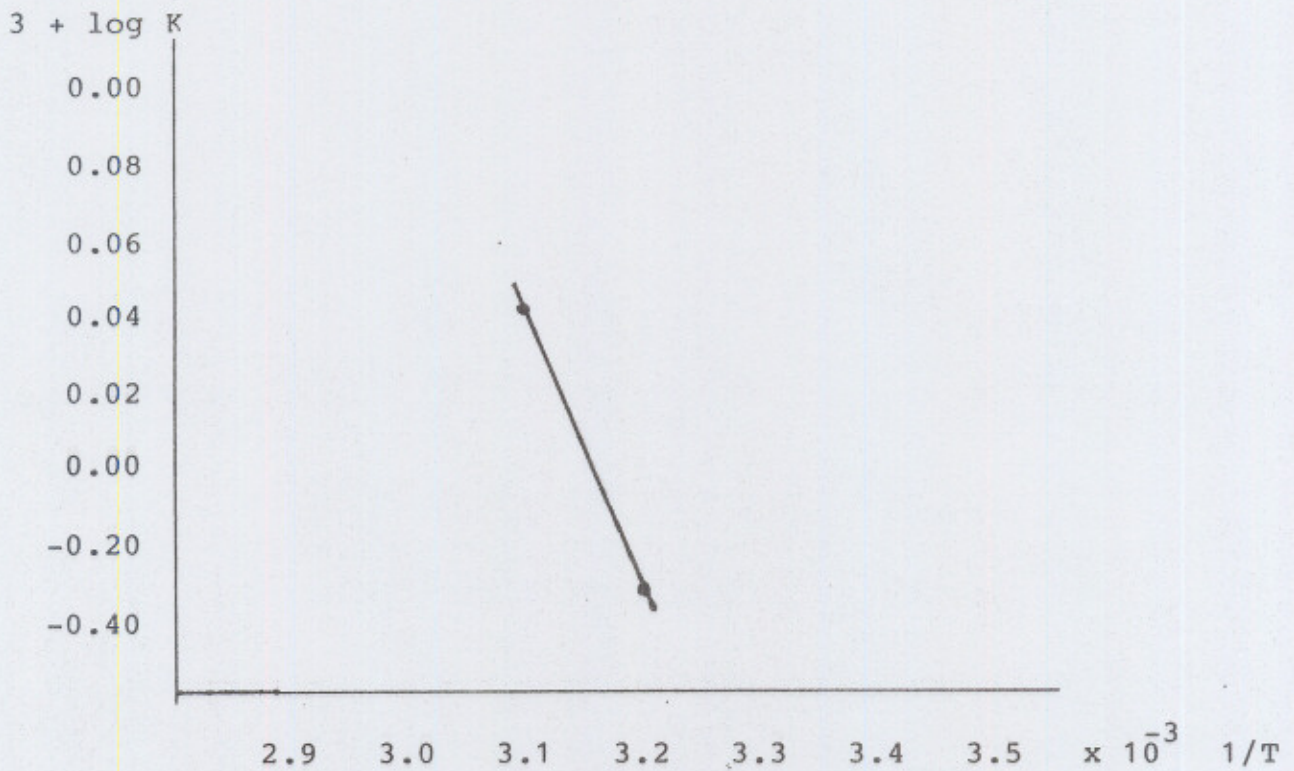
* tiempo calculado = 3 años 4 meses

GRAFICA No. 5
REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LA
DE LA REACCION DE DEGRADACION
DE LIDOCAINA FABRICADA POR EL LAB. B



Representación lineal
Orden de la reacción = 1

GRAFICA No. 6
 REPRESENTACION GRAFICA DE
 ARRHENIUS LIDOCAINA ELABORADA
 POR EL LABORATORIO B



x	y	r
0.04	3.1×10^{-3}	0.99999848
-0.38	3.2×10^{-3}	

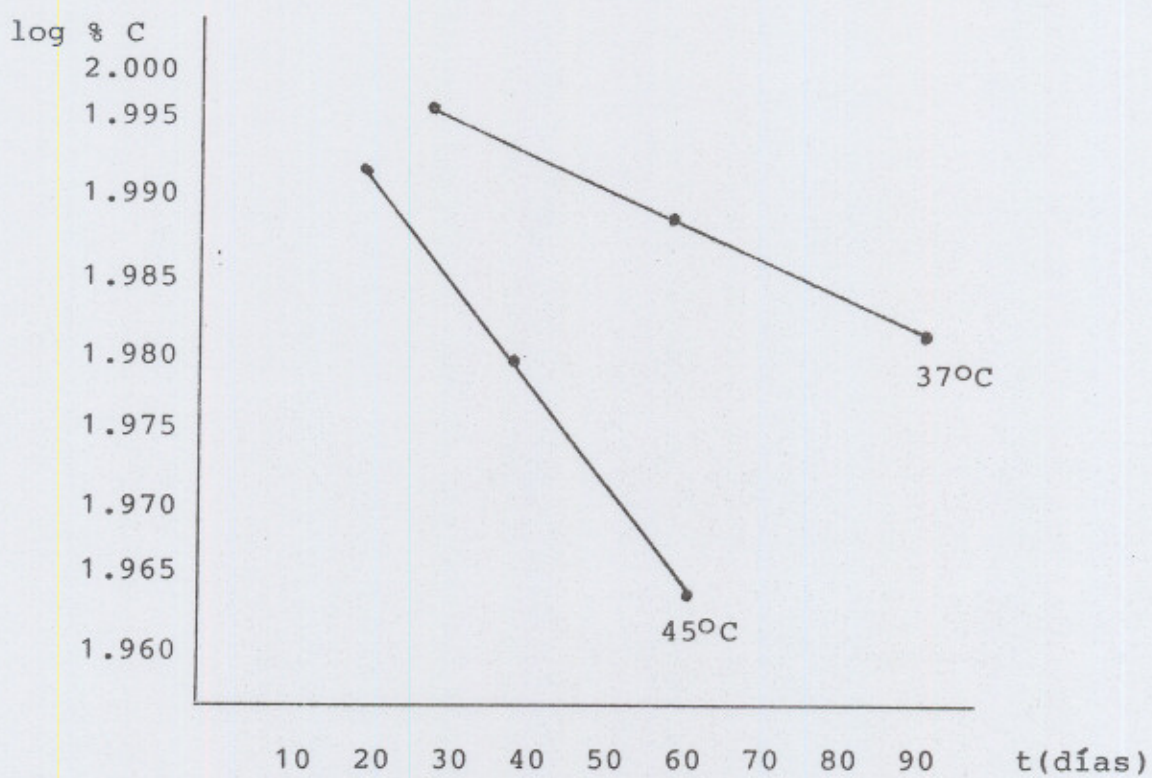
TABLA No. 5
 ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA
 EPINEFRINA FABRICADA POR
 EL LABORATORIO A

Concentración inicial = 0.0125 mg/ml

Temperatura C	Tiempo días	Con.	%	log C	Pendiente	K
45	20	1.22×10^{-3}	98.00	1.99122	-4.52584×10^{-4}	1.04230×10^{-3}
	40	1.19×10^{-3}	95.54	1.98018		
	60	1.17×10^{-3}	94.15	1.96407		
37	30	1.24×10^{-3}	99.20	1.99651	-1.58227×10^{-4}	1.04230×10^{-3}
	60	1.21×10^{-3}	97.11	1.98726		
	90	1.20×10^{-3}	96.00			

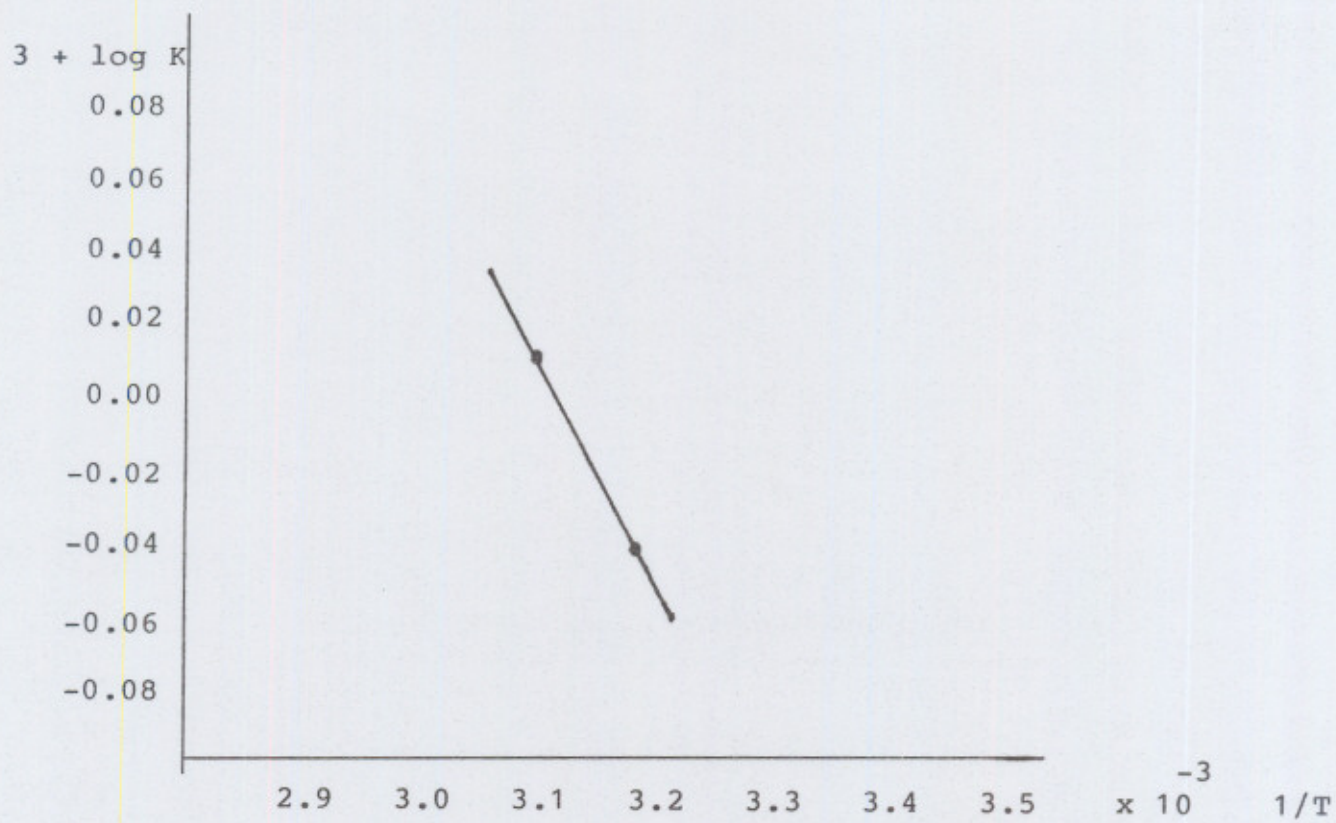
* tiempo encontrado = 3 años 5 meses

GRAFICA No. 7
REPRESENTACION SEMILOGARITMICA DE LA
DE LA REACCION DE DEGRADACION
DE EPINEFRINA FABRICADA POR EL LAB. B



Representación lineal
Orden de la reacción = 1

GRAFICA No. 8
 REPRESENTACION GRAFICA DE
 ARRHENIUS EPINEFRINA ELABORADA
 POR EL LABORATORIO B



x	y	r
0.01	3.1×10^{-3}	1.000520
-0.43	3.2×10^{-3}	

TABLA No. 6
ANALISIS ORGANOLEPTICO Y PH
CLORHIDRATO DE LIDOCAINA AL 2% CON EPINEFRINA
FABRICADA POR EL LABORATORIO B

Temperatura C	Tiempo días	pH	Olor	Sabor	Color	Transparencia
80	5	8.2	inoloro	amargo	inoloro	transparente
	10	8.0	inoloro	amargo	inoloro	transparente
	15	8.0	inoloro	amargo	inoloro	transparente
60	10	3.7	inoloro	amargo	inoloro	transparente
	20	3.0	inoloro	amargo	inoloro	transparente
	30	3.9	inoloro	amargo	inoloro	transparente
45	20	3.9	inoloro	amargo	inoloro	transparente
	40	4.0	inoloro	amargo	inoloro	transparente
	60	4.0	inoloro	amargo	inoloro	transparente
37	30	4.0	inoloro	amargo	inoloro	transparente
	60	4.0	inoloro	amargo	inoloro	transparente
	90	4.0	inoloro	amargo	inoloro	transparente

* el pH debe estar entre 3.3 y 5.5

9. DISCUSION

En este estudio se hizo el análisis de estabilidad acelerada en las muestras de lidocaína al 2% con epinefrina (laboratorios A y B), para ello se tomaron en cuenta varios aspectos físicos del medicamento, pero se le dió énfasis a la determinación del tiempo de vida útil y por medio de éste se pudo llegar a encontrar la fecha de expiración de la muestra y corroborarla con la indicada en la etiqueta.

Después de someter las muestras a diferentes temperaturas y determinar el porcentaje de concentración de éstas se representó gráficamente el intervalo de tiempo en el que se realizó cada análisis contra el logaritmo del porcentaje de la concentración, obteniéndose como resultado una línea recta (gráficas 1,3,5,7), lo cual indicó que la reacción de degradación del medicamento era de orden uno, se calculó la pendiente y la constante de velocidad de la reacción a las temperaturas de 45 y 37 grados centígrados (tablas 1,2,4,5) también se realizó la representación gráfica de Arrhenius (gráficas 2,4,6,8) y se calculó de acuerdo a la ecuación indicada en el anexo III el coeficiente de correlación a cada temperatura, a través de éste se confirmó el orden de la reacción de degradación, se obtuvieron valores de 0.9950397 0.9493401, 0.99999848, 1.000520, indicando que la pendiente era una línea recta, lo cual confirmó que el orden de la reacción fué uno.

Para determinar la fecha de expiración de la lidocaína al 2% con epinefrina se tomaron en cuenta las concentraciones obtenidas a 45, 37 y 25 grados centígrados, debido a que a 80 grados fué imposible determinar la concentración del medicamento, ya que éste no conservó sus características iniciales, convirtiéndose en una sustancia pastosa de color café para las muestras del laboratorio A, las del laboratorio B se degradaron en más de un 50% aunque no sufrieron cambio en su apariencia, a 60 grados, las muestras permanecieron aparentemente en las mismas condiciones que al inicio, pero las concentraciones fueron muy bajas, deteriorándose en un 36.82%, 44.72%, 44.73% para el laboratorio A, para el laboratorio B en 30.25%, 40.76%, 44.10%, los resultados obtenidos a estas temperaturas fueron lógicos ya que la lidocaína al 2% con epinefrina debe almacenarse a temperaturas por debajo de 45 grados centígrados para evitar su descomposición (anexo I) .

En este estudio no solamente se determinaron las concentraciones de las muestras, sino que también se realizaron ensayos de pH y organolépticos como: olor, sabor, color y limpidez, conservándose estas características a las temperaturas de 60, 45, 37 y 25 grados, variando únicamente en las muestras del laboratorio A a 80 grados, el pH no se determinó debido a que la muestra se tornó en una pasta de color café, mientras que las muestras del laboratorio B sí conservaron sus características organolépticas, lo anterior se debió al tipo de envase utilizado por cada laboratorio , el laboratorio A presentó un envase de plástico que no fué resistente a temperaturas mayores de 60 grados centígrados, el laboratorio B presentó un envase de vidrio resistente a la temperatura de 80 grados centígrados.

Para cada muestra analizada se llegó a determinar el tiempo de vida útil de los principios activos, tomándose en cuenta el menor tiempo determinado. Se verificó la hipótesis planteada en este estudio, ya que las muestras de los laboratorios presentaron una fecha de expiración mayor de dos años, lo que coincidió con la expresada en la etiqueta de las muestras.

10. CONCLUSIONES

— Las muestras analizadas corresponden al modelo semi - logarítmico, por lo que la reacción de degradación de la lidocaína al 2% con epinefrina es de orden uno.

- Las muestras analizadas presentaron un tiempo de vida útil mayor de dos años después de la fecha de producción ; por lo que coincidieron con la que se indicó en la etiqueta.

- La lidocaína al 2% con epinefrina sufrió degradación mayor del 10% al ser expuesta a temperaturas por arriba de 45 grados centígrados.

- Para los ensayos de estabilidad acelerada existió variación significativa en la realización de los cálculos de fecha de expiración a 80 y 60 grados centígrados, ya que el medicamento es inestable a esas temperaturas.

- De acuerdo al estudio realizado se observó que el envase que mejor conservó el producto fué el de vidrio, no así el de plástico en el cual la muestra se deterioró a 80 grados centígrados.

11. RECOMENDACIONES

- Analizar y comparar métodos de cuantificación de clorhidrato de lidocaína con epinefrina para llegar a determinar el más exacto.
- Efectuar estudios de estabilidad no acelerada, para analizar el comportamiento del clorhidrato de lidocaína con epinefrina en condiciones normales de almacenamiento para determinar su fecha de expiración.
- Realizar estudios de estabilidad en clorhidrato de lidocaína sin epinefrina para comprobar si existe alguna variación en el tiempo de vida útil de este medicamento sólo ó combinado.
- Existen algunos medicamentos que no se encuentran registrados y, que podrían pertenecer a casas extranjeras ; por lo que es necesario que de parte de Control de Medicamentos se haga un seguimiento a estos productos para comprobar si cumplen con los requerimientos de empaque primario y asignación de fechas de expiración.
- A las autoridades de salud llevar a cabo una investigación sobre el uso de este medicamento, ya que se observó en dos clínicas odontológicas que se estaba administrando a los pacientes este anestésico vencido.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Espina L.E, Jiménez F. ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS. Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia Santa Fé de Bogotá, mayo de 1992(P. 97-101, 124, 140, 143).
2. Helman F, FARMACOTECNIA TEORICA Y PRACTICA. México. Continental, Vol. V, 1981. 2624P (P 2353 - 3295).
3. Connors K, CHEMICAL STABILITY OF PHARMACEUTICAL S. John Wiley cophyrightin 1979. United Stetes of America (P 14 - 31, 74 - 75).
4. USP XX; The United States Phrmacopeia The National formulary NF XV, 15th ed. 1980, (P 448 - 449).
5. Davidson, H. C, PRACTICE OF ANAESTHESIA Lloyd-Luke (Medical Books) LTD England 1984 (P 847 - 848).
6. Dobson B. M. ANESTESIA EN EL HOSPITAL DEL DISTRITO, Washington EVA: Organización Panamericana de la Salud DOC.TEC. 1989. 184 P (P 94 - 95).
7. Litter M. FARMACOLOGIA EXPERIMENTAL Y CLINICA. 7a ed. Buenos Aires: Ateneo, 1988, 1872 P (P 438 - 449, 644, 474-493).
8. Lachman L, Liberman HA, Kaning IL. THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY. 2 ed, Philadelphia, U.S.A. Lea & Febiger, 1976. 787 P (P 32 - 40).
9. Castillo M. ESTABILIDAD DOC. TEC. XX Congreso Centroamericano y del Caribe. Guatemala 1992 (P 1 - 13) .

10. USP DRUG INFORMATION FOR THE HEART CARE PROFESIONAL 10 th . Edition USA 1990 (P 189 - 198).
11. Torres, E.A, EVALUACION DE LA ESTABILIDAD DE LOS ELIXIRES DE ACETAMINOFEN QUE SE COMERCIALIZAN EN LABORATORIOS NACIONALES DE GUATEMALA. Universidad de San Carlos de Guatemala (t sis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1992.
12. Sap n, A.P, ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA EN 4 FORMULACIONES DE ELIXIR DE ACETAMINOFEN. Universidad de San Carlos de Guatemala . (t sis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1992.
13. Chinchilla, ME, ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ESTABILIDAD DE LA PENICILINA G SODICA, G BENZATINICA, LIOFILIZADOS ESTERILES, ENVASADOS EN RECIPIENTES DE POLIPROPILENO 3,200HX Y EN FRASCOS DE VIDRIO TIPO II. Universidad de San Carlos de Guatemala. (t sis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1991.

13. ANEXOS

	Pag.
ANEXO I: Monografía de clorhidrato de lidocaína al 2% y epinefrina.....	41
ANEXO II: Marco Teórico	45
ANEXO III: Método para la determinación del orden de la reacción	48
Ecuación de Arrhenius	48
Ecuación de coeficiente de correlación	49
ANEXO IV: Encuesta	50

ANEXO I

13.1 Monografía del clorhidrato de lidocaína

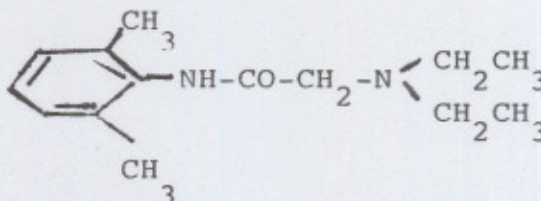
13.1.1 NOMBRE QUIMICO:

Acetamina, 2 - (dietilamino)-N(2,6
dimetilfenil) - monoclóridato.

13.1.3.2 NOMBRE GENERICO:

Clorhidrato de lidocaína ó
Clorhidrato de lignocaína

13.1.3 FORMULA ESTRUCTURAL:



13.1.4 DESCRIPCION:

Polvo cristalino, inodoro, de sabor amargo, produce insensibilidad pasajera en la lengua, es muy soluble en agua y en alcohol, soluble en cloroformo e insoluble en éter.

13.2 Epinefrina

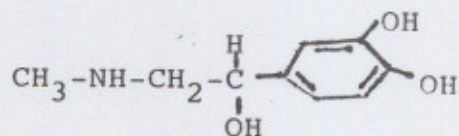
13.2.1 NOMBRE QUIMICO:

1-3,4-dihidroxifenilmetil-amino -
B - etanol.

13.2.2 NOMBRE GENERICO:

Adrenalina ó Epinefrina.

13.2.3 FORMULA ESTRUCTURAL:



13.2.4 DESCRIPCION:

Polvo microcristalino, blanco, inodoro , sabor ligeramente amargo, se oscurece gradualmente por la exposición al aire. Muy poco soluble en agua, alcohol, y en aceite, se combina con los ácidos para formar sales fácilmente solubles en agua.

13.3 Clorhidrato de lidocaína; epinefrina, inyectable:

13.3.1 ESTABILIDAD:

- No debe utilizarse si la solución presenta precipitados ó está decolorada.
- Para desinfección química de la superficie del envase se recomienda alcohol isopropílico al 91% ó alcohol etílico al 70% sin desnaturizantes, no se recomiendan las soluciones que contengan metales pesados.
- Los cartuchos dentales tapados con tapones de aluminio no deben mantenerse en soluciones preparadas con comprimidos, ni en el que contengan sales de amonio cuaternario , tales como cloruro de benzalconio.
- Se deben desechar las soluciones o remanentes sin utilizar que no contengan preservantes.

13.3.2 ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:

= Mantener por debajo de 45 grados centígrados, preferiblemente entre 15 y 30 grados centígrados, a menos que el fabricante lo especifique de otra manera.

- Evitar congelación.

13.3.3 DOSIS USUAL PARA ADULTOS:

De 20 a 100 mg (de 1 a 5 ml) de clorhidrato de lidocaína en solución al 2% con epinefrina 1:100000 .

- Prescripción usual: anestesia dental

- Límite para adultos: hasta 6.6 mg/Kg de peso corporal ó 300 mg de clorhidrato de lidocaína y 3 ug de epinefrina por Kg de peso corporal en intervención dental.

13.3.4 DOSIS PEDIATRICAS:

- Anestesia dental: 20 a 30 mg (de 1 a 1.5 ml) de clorhidrato de lidocaína en solución al 2% con epinefrina 1:100000.

- Anestesia local: hasta 4 ó 5 mg de clorhidrato de lidocaína / Kg de peso corporal, pero sin exceder de 100 a 150 mg en cada dosis.

13.3.5 REQUERIMIENTOS DE LA USP:

Conservar en monodosis o multidosis fotoprotectores, preferiblemente de vidrio tipo I. . Debe contener \pm 5% de la cantidad de lidocaína y de -10% a -15% de la cantidad de epinefrina (como epinefrina ó bitartrato de epinefrina) indicadas en la etiqueta, pero sin exceder del 0.002%.

Cumple con los requisitos de identificación, pH (3.3-5.5) en inyectables.

13.4 FARMACOLOGIA:

- Absorción: Es sistémica y completa, la velocidad de absorción depende del lugar y de la vía de administración, de las características físicas.
- Metabolismo: hepático, los metabolitos de la xilidina son activos y tóxicos, pero menos que la lidocaína.
- Eliminación: excreción renal, de los metabolitos que puede ser posterior a la excreción biliar. Se dá en un 10%.
- Mecanismo de Acción: bloquean tanto la iniciación como la conducción de los impulsos nerviosos mediante la disminución de la permeabilidad de la membrana neuronal a los iones sodio y de esta manera la estabilizan reversiblemente. Inhibe la fase de despolarización de la membrana neuronal dando lugar a que el potencial de acción se propague de manera insuficiente y producir bloqueo de la conducción.
- Toxicidad: en general, con los anestésicos locales utilizados en la actualidad por la vías parenterales se requieren dosis altas para la intoxicación, ya que son de poca toxicidad. Sin embargo pueden producir: trastornos nerviosos como cefaleas, vértigos, ansiedad, náusea, vómitos. Además puede producir colapso nervioso, y trastornos sanguíneos (cianosis).

ANEXO II

MARCO TEORICO

Las materias primas y productos farmacéuticos pueden sufrir diversas alteraciones durante su almacenaje, traslado y consumo.

Esto puede ocasionar:

- Pérdida más o menos notable de la actividad del principio activo farmacológico.
- Degradación del mismo.
- Cambio de sus características físicas propias (2).

El estudio de la estabilidad comprende una serie de pruebas o ensayos que permiten pronosticar o establecer la vida útil y determinar las condiciones de almacenamiento.

Clásicamente en la evaluación de estabilidad de los productos farmacéuticos se separan factores físicos de los químicos cuando en realidad no existe una división absoluta entre estos dos, ya que los factores físicos pueden iniciar o acelerar reacciones químicas que con el tiempo producen deterioro (10).

Un proceso de degradación de los constituyentes de una forma farmacéutica pueden afectar la seguridad, potencia, efectividad y aceptabilidad del mismo.

Através de los estudios de estabilidad se pueden garantizar estas propiedades en los medicamentos durante un período de tiempo determinado; la seguridad de un medicamento involucra la permanencia de propiedades importantes: inocuidad, pureza, potencia mientras que la efectividad se refiere a mantener la concentración del principio activo según la vía de administración y dosis (1).

Es necesario conocer la estabilidad de un producto cuando:

- Se elabora un producto nuevo
- Producto que ya está en el mercado pero que requiere un cambio en: formulación, proceso de manufactura ó empaque original.
- Cuando se requiere establecer la fecha de expiración (9).

La fecha de expiración es la fecha que se indica sobre la etiqueta del contenido inmediato de un medicamento; es el límite de la vida útil del producto; si la fecha de expiración incluye solamente un mes y un año se espera que el producto cumpla con sus especificaciones hasta el último día del mes indicado (1,9).

Existen varios factores que afectan la estabilidad de un producto entre ellos se mencionan: temperatura, manufactura, condiciones de almacenamiento, envases, etc. La temperatura es importante controlarla al igual que los otros factores, ya que un aumento de ésta puede provocar inestabilidad de un producto farmacéutico y puede acelerar reacciones de degradación, producida por una alteración del sistema de equilibrio el cual se desplaza en la dirección en que se absorbe el calor y se favorecerá la semirreacción endotérmica.

El pH es un factor importante para asegurar la máxima estabilidad de un producto farmacéutico. Depende del producto que se trate, debe elegirse cuidadosamente el pH adecuado (1,2,3,9).

En las soluciones de anestésicos, el intervalo de estabilidad máxima se localiza entre pH 4.6 y 6.2. Son más estables en medio ligeramente ácido, pero son más activos

a pH más elevados. Por ejemplo, las soluciones inyectables de clorhidrato de lidocaína y epinefrina presentan mayor estabilidad a un pH comprendido entre 3.5 a 5 (2,9) .

En el segundo método se conserva el medicamento bajo condiciones de almacenamiento ideales, a períodos de tiempos adecuados y al concluir el ensayo se determina el contenido de la sustancia activa y su estado organoléptico con la ayuda de métodos físicos. Este procedimiento requiere mucho tiempo (2).

La lidocaína es un anestésico local sintetizado en 1943 en Deedem por Lofgren de AB, Astra y fué introducida a la práctica clínica en 1948. La lidocaína suele combinarse frecuentemente con epinefrina para prolongar su acción y reducir la velocidad de absorción (5,7).

De acuerdo a la revisión bibliográfica se constató que no existen referencias bibliográficas acerca de la estabilidad química de clorhidrato de lidocaína al 2% con epinefrina, que estos estudios (si los hay) no se encuentran registrados en la bibliografía obtenida en diferentes centros de información visitados.

ANEXO III

METODO PARA LA DETERMINACION DEL ORDEN DE LA REACCION

1. Se elabora la gráfica de tiempo versus concentración, si la representación de ésta dá una recta se concluye que el orden de la reacción es de cero, si no, se continúa con el siguiente paso.
2. Se elabora una gráfica de tiempo versus el logaritmo de la concentración, si la gráfica presenta una línea recta la reacción es de orden uno, en caso contrario se continúa con el siguiente paso.
3. Se elabora una gráfica de tiempo versus 1 dividido la concentración, si se observa una recta en la gráfica indica que la reacción puede ser manejada de acuerdo a una cinética de orden dos.

ECUACION DE ARRHENIUS:

E = energía de activación

A = constante de frecuencia

e = constante 2.303

K = constante de velocidad de la reacción a temperatura dada

R = constante de los gases 1.987 cal/mol grados Kelvin.

donde tomando la pendiente de la gráfica de Arrhenius:

$$E = \frac{R \ln (K_2/K_1)}{(1/T_2 - 1/T_1)}$$

ECUACION DE COEFICIENTE DE CORRELACION:

$$r = \frac{\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n}}{[\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}][\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n}]}$$

r = coeficiente de correlación

n = número de muestras

ANEXO IV

ENCUESTA

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA
ESCUELA DE QUIMICA FARMACEUTICA
DEPARTAMENTO DE ANANLISIS APLICADO

La siguiente encuesta será de ayuda para realizar un estudio de estabilidad de algunos productos farmacéuticos; por lo que agradecemos su colaboración.

Instrucciones:

Encierre en un círculo la respuesta ó responda según sea el caso.

1. ¿Utiliza usted lidocaína como anestésico?

Sí

No

2. ¿Cuál es el nombre comercial y la presentación de dicho medicamento?

a. Leostesín inyección 2%

f. Rucain pesada 5%

b. Leostesin jalea 2%

g. Rucaina pomada

c. Leostesín unguento 5%

h. Rucaina Spray

d. Nupercainal

i. Vigocaína

e. Rucaina RL

3. ¿Tiene otra alternativa como anestésico? Indique

4. ¿Ha tenido algún tipo de problema con el anestésico usual?

Sí

No

4.1 Si su respuesta es afirmativa indique de que tipo:

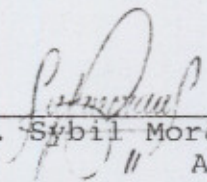
5. ¿trae este medicamento fecha de expiración en la etiqueta ó en la caja?

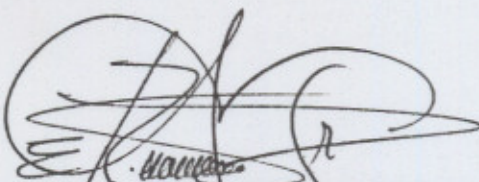
Sí

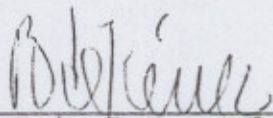
No


6. La fecha de expiración viene escrita por:

- a. Imprenta
- b. bolígrafo
- c. otro (especifique)


Br. Sybil Morán Segura de I.
Autora


Lic. Elfego Rolando López G.
Asesor


Licda. Beatriz Batres de Jiménez
Directora Escuela Química
Farmacéutica


Lic. Jorge Rodolfo Pérez Folgar
DECANO