

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE INGENIERÍA  
ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA



DISEÑO DEL MODELO MATEMÁTICO QUE DESCRIBE LA CINÉTICA DE  
DESCOMPOSICIÓN DE LA EPINEFRINA BITARTRATO EN SOLUCIÓN  
ACUOSA

TESIS

PRESENTADA A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA  
FACULTAD DE INGENIERÍA  
POR

ANA SILVIA SAMAYOA MUÑOZ

AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE  
INGENIERA QUÍMICA

GUATEMALA, NOVIEMBRE DE 1997

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central

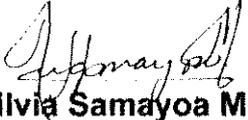
T(4208)  
C. 4

**HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR**

Cumpliendo con los preceptos que establece la ley de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración mi trabajo de tesis titulado:

**DISEÑO DEL MODELO MATEMÁTICO QUE DESCRIBE LA CINÉTICA DE  
DESCOMPOSICIÓN DE LA EPINEFRINA BITARTRATO EN SOLUCIÓN  
ACUOSA**

tema que me fue asignado por la Dirección de Escuela de Ingeniería Química,  
el 8 de agosto de 1997.

  
**Ana Silvia Samayoa Muñoz**



**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**  
**FACULTAD DE INGENIERÍA**  
**ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA**

**MIEMBROS DE JUNTA DIRECTIVA**

DECANO	Ing. Herbert René Miranda Barrios
VOCAL 1o.	Ing. Miguel Ángel Sánchez Guerra
VOCAL 2o.	Ing. Jack Douglas Ibarra Solórzano
VOCAL 3o.	Ing. Juan Adolfo Echeverría Méndez
VOCAL 4o.	Br. Victor Rafael Lobos Aldana
VOCAL 5o.	Br. Wagner Gustavo López Cáceres
SECRETARIA	Inga. Gilda Marina Castellanos de Illescas

**TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN**  
**GENERAL PRIVADO**

DECANO	Ing. Jorge Mario Morales G.
EXAMINADOR	Ing. Manuel Galván
EXAMINADOR	Ing. Julio Rivera Palacios
EXAMINADOR	Ing. Jorge Ixcot
SECRETARIO	Ing. Edgar José Bravatti Castro

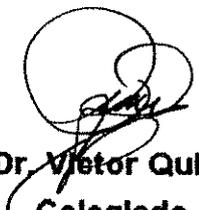
Guatemala, 13 de octubre de 1997

Ing. Julio Chavez Montufar  
Director de la Escuela  
de Ingeniería Química,  
Facultad de Ingeniería,  
Universidad de San Carlos de Guatemala,  
Presente.

Estimado Ingeniero.

Por este medio me permito hacer de su conocimiento que habiendo tenido a la vista el trabajo final de investigación de la estudiante Ana Silvia Samayoa Muñoz, titulado: **DISEÑO DEL MODELO MATEMATICO QUE DESCRIBE LA CINETICA DE DESCOMPOSICION DEL BITARTRATO DE EPINEFRINA EN SOLUCION ACUOSA**, estando de acuerdo con el contenido de la misma y a mi entera satisfacción le doy la aprobación para los trámites correspondientes como asesor del trabajo en mención.

Atentamente,

  
Dr. Victor Quiroa  
Colegado 507

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central

Guatemala, 22 de octubre de 1997

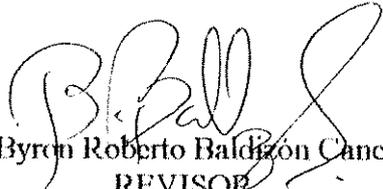
Ing. Julio Enrique Chávez Montúfar  
Director de la Escuela de Ingeniería Química  
Facultad de Ingeniería, USAC

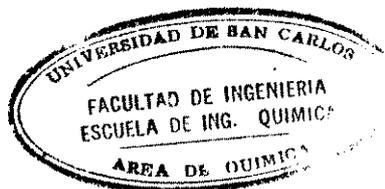
Ing. Chávez:

Por este medio me permito informarle que una vez revisado el informe final de tesis de la estudiante ANA SILVIA SAMAYOA MUÑOZ, titulado **Diseño del Modelo Matemático que Describe la Cinética de Descomposición del Bitrato de Epinefrina en Solución Acuosa**, se ha encontrado satisfactorio para su aprobación. Por lo tanto, solicito que sea autorizado el trabajo mencionado y se proceda con los trámites posteriores a dicha aprobación.

Sin otro particular, me suscribo de usted

Atentamente.

  
Ing. Byron Roberto Baldizon Cancinos  
REVISOR





**FACULTAD DE INGENIERIA**

Escuelas de Ingeniería Civil, Ingeniería  
Mecánica Industrial, Ingeniería Química,  
Ingeniería Mecánica Eléctrica, Técnica  
y Regional de Post-grado de Ingeniería  
Sanitaria.

Ciudad Universitaria, zona 12  
Guatemala, Centroamérica

El Director de la Escuela de Ingeniería Química; Ing. Julio Chávez Montúfar, después de conocer el dictamen del Asesor con el Visto Bueno del Jefe de Departamento, al trabajo de tesis de la estudiante Ana Silvia Samayoa Muñoz titulado: **DISEÑO DEL MODELO MATEMATICO QUE DESCRIBE LA CINETICA DE DESCOMPOSICION DE LA EPINEFRINA BITARTRATO EN SOLUCION ACUOSA.** Procede a la autorización del mismo.

Ing. Julio Chávez Montúfar  
DIRECTOR  
ESCUELA DE INGENIERIA QUIMICA



Guatemala, 20 de noviembre de 1,997.



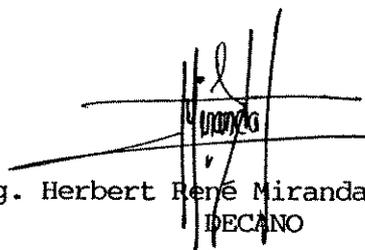
**FACULTAD DE INGENIERIA**

Escuelas de Ingeniería Civil, Ingeniería  
Mecánica Industrial, Ingeniería Química,  
Ingeniería Mecánica Eléctrica, Técnica  
y Regional de Post-grado de Ingeniería  
Sanitaria.

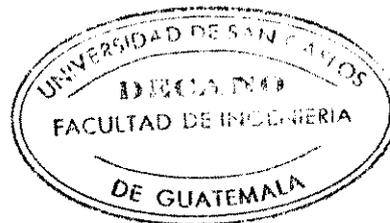
Ciudad Universitaria, zona 12  
Guatemala, Centroamérica

El Decano de la Facultad de Ingeniería, luego de conocer la autorización por parte del Director de la Escuela de Ingeniería Química, al trabajo de Tesis titulado: **DISEÑOS DEL MODELO MATEMATICO QUE DESCRIBE LA CINETICA DE DESCOMPOSICION DE LA EPINEFRINA BITARTRATO EN SOLUCION ACUOSA**, de la estudiante **Ana Silvia Samayoa Muñoz**. Procede a la autorización para la impresión de la misma.

**IMPRIMASE:**



Ing. Herbert René Miranda Barrios  
DECANO



Guatemala, 20 de noviembre de 1,997.

## **AGRADECIMIENTO**

**A el Dr. Victor Quiroa, por el seguimiento, apoyo brindado para la elaboración de este trabajo de investigación y por su valiosa amistad.**

**A Laboratorios Vizcaíno, por haberme abierto sus puertas y apoyarme en la realización de esta tesis.**

**A Laboratorios Serquim, por el apoyo en la realización de todos los análisis.**

**ACTO QUE DEDICO A:**

**DIOS**

**MIS PADRES**

**Américo Rolando Samayoa Ortega y  
Silvia Cristina Muñoz Morales de Samayoa**

**MIS HERMANOS**

**Berta Julia, Américo Rolando, José Domingo y  
Vicky, Jorge Fernando y Gabriela.**

**MIS SOBRINOS**

**Diego José y Cristina María**

**MIS TIOS**

**Julio Waldemar Samayoa  
René Arriola y Leticia de Arriola  
Arnulfo Arriola y Estela Cortez de Arriola**

**MIS AMIGOS**

**Blanca Luz de Pérez, Jorge Abril, Jaime Corea,  
Byron Garrido, Edna de Castillo y Carmen  
Palacios**

**TODO AQUEL**

**Que en una u otra forma hizo posible la  
realización de esta Tesis.**

## CONTENIDO

	PAGINA
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	II
GLOSARIO	IV
SUMARIO	V
INTRODUCCIÓN	VI
1. ANTECEDENTES	1
2. JUSTIFICACIÓN	4
3. HIPÓTESIS	5
4. OBJETIVOS	6
5. METODOLOGÍA	7
5.1. UNIVERSO DE TRABAJO	7
5.2. MEDIO	7
5.3. PROCEDIMIENTO	8
5.4. MARCO TEÓRICO	9
6. RESULTADOS	13
7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	14
CONCLUSIONES	VIII
RECOMENDACIONES	IX
REFERENCIAS	X
ANEXOS	XII
A. MONOGRAFÍA DEL BITARTRATO DE EPINEFRINA	XII
B. TABLAS	XIV
C. GRÁFICAS	XV
D. CROMATOGRAMAS	XVIII

## INDICE DE ILUSTRACIONES

### GRÁFICAS

	PAGINA
No. 1 CONCENTRACIÓN DE BITARTRATO DE EPINEFRINA VRS TIEMPO A 310 K, LOTE A.	XV
No. 2 CONCENTRACIÓN DE BITARTRATO DE EPINEFRINA VRS TIEMPO A 310 K, LOTE B.	XV
No. 3 CONCENTRACIÓN DE BITARTRATO DE EPINEFRINA VRS TIEMPO A 310 K, LOTE C.	XVI
No. 4 CONCENTRACIÓN DE BITARTRATO DE EPINEFRINA VRS TIEMPO A 318 K, LOTE A.	XVI
No. 5 CONCENTRACIÓN DE BITARTRATO DE EPINEFRINA VRS TIEMPO A 318 K, LOTE B	XVII
No. 6 CONCENTRACIÓN DE BITARTRATO DE EPINEFRINA VRS TIEMPO A 318 K, LOTE C.	XVII

### CROMATOGRAMAS

No. 1 TEMPERATURA 25 °C, TIEMPO 60 DIAS LOTE A	XVIII
No. 2 TEMPERATURA 37 °C, TIEMPO 30 DIAS LOTE A	XX
No. 3 TEMPERATURA 37 °C, TIEMPO 60 DIAS LOTE A	XXII
No. 4 TEMPERATURA 45 °C, TIEMPO 30 DIAS LOTE A	XXIV
No. 5 TEMPERATURA 45°C, TIEMPO 60 DIAS LOTE A	XXVI

## TABLAS

I	CONCENTRACIONES DE BITARTRATO DE EPINEFRINA A 25° C	XIV
II	CONCENTRACIONES DE BITARTRATO DE EPINEFRINA A 37° C	XIV
III	CORRELACIÓN DE MÍNIMOS CUADRADOS PARA ORDEN CERO	XIV

## GLOSARIO

### **Estabilidad acelerada**

Se refiere a los estudios realizados a un fármaco durante un lapso corto de tiempo a condiciones de temperatura y humedad mayores que las normales o, en general, a condiciones diferentes del ambiente, donde se vea afectado el producto con mayor rapidez en un lapso corto de tiempo.

### **USP**

Significa, United States Pharmacopeia.

### **FDA**

Significa, Food and Drug Administration center.

## SUMARIO

El presente trabajo establecerá el modelo matemático de la cinética de descomposición del Bitartrato de Epinefrina inyectable en solución acuosa por el método de envejecimiento acelerado.

En la revisión bibliográfica realizada no se encontró información sobre la vida útil del Bitartrato de Epinefrina inyectable en solución acuosa, a pesar de ser un producto perecedero y de consumo nacional. De aquí la utilidad de la realización del presente trabajo de tesis.

Las muestras son originarias del Laboratorio Vizcaíno de tres diferentes lotes comerciales. El envejecimiento de las muestras será a tres temperaturas diferentes: ambiente ( $25^{\circ}\text{C}$ ), corporal ( $37^{\circ}\text{C}$ ) y elevada ( $45^{\circ}\text{C}$ ) para cada lote y el análisis de las muestras se realizará por cromatografía líquida de alta presión en un laboratorio independiente.

La interpretación de datos se basa en la linealización de la ecuación cinética que mejor describa el envejecimiento del producto. Los intervalos de confianza serán establecidos a 95% por medio de la distribución de Student (t).

## INTRODUCCIÓN

Los productos farmacéuticos, como cualquier otro sistema químico, son susceptibles, con el tiempo, de sufrir cambios en su composición. Estos cambios pueden producir una disminución en la actividad terapéutica del producto, hasta llegar a un punto donde ya no cumplirá con las especificaciones de uso farmacológico para las cuales fue manufacturado o peor aún, producir efectos indeseables en el paciente.

Ninguna droga, en cualquier sistema de envasado, es indefinidamente estable, y es obligación del fabricante determinar las características de estabilidad, y su periodo de validez para cada medicamento, los cuales deben satisfacer los criterios de calidad, eficacia, identidad y pureza tanto al momento de salir de la planta de fabricación, como al ser usado por el paciente.

Con el objeto de determinar la vida activa de un producto farmacéutico y poder establecer su fecha de expiración o período de validez en el mercado es necesario realizar estudios de estabilidad que permitan conocer cómo se comporta ese producto durante ese tiempo.

Un estudio de estabilidad conlleva la realización de análisis periódicos del producto para determinar el contenido de principio activo remanente en el medicamento, durante un tiempo suficiente o igual a su período de validez. Esto significa una inversión muy elevada en estudios de estabilidad que no reportarán resultados a corto plazo. Por lo cual se recomienda se realicen

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central

pruebas de estabilidad acelerada, las cuales permiten en un período corto de tiempo estimar la vida activa del producto en cuestión.

Los estudios de estabilidad acelerada se basan en los principios de la cinética química, que describe las reacciones de degradación de los principios activos del producto farmacéutico, las cuales ocurren a velocidades definidas y dependen de condiciones tales como concentración, temperatura y pH. De esta manera estos estudios, permiten, al almacenar el producto a temperaturas diferentes a la ambiental, determinar en poco tiempo el período de vida del mismo.

El presente trabajo se desarrollará el modelo matemático que describe la cinética de envejecimiento de un producto inyectable en solución acuosa, por medio de un estudio de estabilidad acelerada, con base en la cinética de degradación de su principio activo por efecto de la temperatura.

El producto será sometido a tres diferentes temperaturas: ambiente (25° C), corporal (37° C) y elevada (45° C). para estimar el tiempo de vida o fecha de expiración, ántes de que el principio activo llegue al 90% de su actividad.(7)

## 1. ANTECEDENTES

La conservación de los medicamentos es una preocupación constante que se remonta a siglos atrás, aunque ha sido a partir de mediados de este siglo cuando el estudio de la estabilidad de los medicamentos se inicia en base a la cinética de las reacciones de degradación y de los cálculos estadísticos.(1)

Actualmente, todos los laboratorios farmacéuticos, llevan a cabo, estudios del comportamiento o estudios de estabilidad a todos sus productos a través de lapsos determinados de tiempo, con lo que obtienen resultados que les permite garantizar la eficacia de los mismos por un determinado período de tiempo.

A la estabilidad de un producto se la puede definir como la capacidad de una fórmula en particular, en un sistema específico de envase y cierre para mantenerse dentro de sus especificaciones físicas, química, biológicas, terapéuticas y toxicológicas. A un producto que no cumple con estas características se le considera adulterado. También se la puede definir como el tiempo transcurrido desde la fabricación y envasado de la formulación hasta que su actividad química y biológica no desciende por debajo de un nivel de potencia determinado de antemano y sus características físicas no se han modificado de manera apreciable y nociva. Cada producto suele tener un mínimo de potencia aceptable propio, aunque por lo general, se reconoce que el nivel de potencia aceptable mínimo es el 90% de la potencia rotulada. En consecuencia, la fecha de expiración se define como el tiempo en que la

fórmula farmacéutica habrá de mantenerse estable si se le almacena en las condiciones recomendadas. (2,3)

Por lo tanto, el objetivo de un estudio de estabilidad, es garantizar al consumidor la calidad del medicamento que consume.

Existen dos tipos de estudio de estabilidad en la industria farmacéutica: los de largo y corto plazo o acelerados.

El estudio de estabilidad a largo plazo, mantiene al medicamento bajo observación en un período determinado de tiempo y en condiciones determinadas de luz, aire, humedad, temperatura. Durante lapsos determinados de tiempo, se practican los ensayos analíticos para determinar el contenido de principio activo remanente en el producto.

Este método suele ser muy largo y costoso (más de un año) y da como resultado los subproductos de degradación del principio activo. Generalmente se hacen extrapolaciones matemáticas con datos primarios de estos análisis, para determinar en función del tiempo, el apareamiento de estos subproductos. (7, 8)

Los estudios de estabilidad acelerada (1, 2, 3, 4, 5, 6) de un medicamento se realizan desde el año 1950 están basados en las leyes de la cinética química que dan la degradación del principio activo, por lo cual este método establece experimental y económicamente el tiempo de vida de un

medicamento a diferentes temperaturas y determina el deterioro que tendrá lugar a la temperatura ambiente.

La seguridad de que el producto farmacéutico envasado conserve su estabilidad en el lapso de almacenamiento que se le anticipa, debe provenir de una acumulación de datos válidos sobre la droga en su envase comercial. Estos datos de estabilidad toman en cuenta determinados parámetros que, analizados en conjunto, constituyen el perfil de estabilidad. (3)

La mayoría de los países exigen llevar un programa documentado de ensayos encaminados a establecer las características de estabilidad de los productos farmacéuticos. Los resultados de tales ensayos de estabilidad se usarán para determinar las condiciones apropiadas de almacenamiento y las fechas de vencimiento. Con la finalidad de asegurar que el producto satisface normas aplicables de identidad, potencia, calidad y pureza en el momento de usarlo. (3, 4, 9)

Sobre la estabilidad de un medicamento influyen numerosos factores que se han de considerar a lo largo de las distintas etapas a las que se someterá el medicamento. Es decir, desde el desarrollo del producto, su fabricación, envasado en su forma idónea para la fórmula y el almacenamiento, hasta el momento de su aplicación al paciente.

## 2. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, es importante tener la seguridad del consumo de productos farmacéuticos, pues, de ellos depende, a veces, muchas vidas. De aquí nace la preocupación de la industria farmacéutica por mantener los medicamentos en su máxima actividad terapéutica durante todo su período de existencia en el mercado.

La validez del medicamento durante el almacenamiento, distribución, dispensación y uso depende de la estabilidad fisicoquímica de la fórmula farmacéutica. En este tiempo los productos farmacéuticos pueden sufrir alteraciones de los principios activos que condicionan la pérdida intrínseca de su actividad terapéutica y, de algunas características físicas del mismo, las cuales pueden llegar a disminuir la eficacia terapéutica del medicamento, en el peor de los casos producir efectos colaterales no deseados que pudieran hasta causar la muerte del paciente.

Este tipo de estudios es de gran importancia, ya que le garantizan al paciente, de que el producto farmacéutico que consume es confiable, de buena calidad, y que en todo momento le va a proporcionar un alivio a su malestar y no le creará nuevos padecimientos.

### 3. HIPÓTESIS

Es posible diseñar un modelo matemático que describa la cinética de descomposición del Bitartrato de Epinefrina en solución acuosa por envejecimiento acelerado y análisis cromatográfico en columna a alta presión del producto de descomposición, al 95% de confianza.



#### **4. OBJETIVOS**

##### **OBJETIVOS GENERALES:**

1. Diseñar un modelo matemático que describa la cinética de descomposición del Bitartrato de Epinefrina en solución acuosa por envejecimiento acelerado y análisis cromatográfico en columna a alta presión del producto de descomposición, al 95% de confianza.
2. Aumentar la información sobre los estudios de estabilidad de productos farmacéuticos que existen en Guatemala.

##### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Determinar la cinética de descomposición del Bitartrato de Epinefrina en solución acuosa a diferentes temperaturas.
2. Estimar con base en la cinética de descomposición, el tiempo de vida de anaquel del Bitartrato de Epinefrina en solución acuosa.

## 5. METODOLOGÍA

### 1. UNIVERSO DE TRABAJO

Para el presente estudio de estabilidad se utilizan tres lotes, de tres fechas diferentes de producción, de un mismo producto farmacéutico que contiene como ingrediente activo Bitartrato de Epinefrina a una concentración de 1 mg/ml.

Los análisis de los productos se llevarán a cabo en un laboratorio de análisis independiente.

### 2. MEDIOS

#### RECURSOS HUMANOS

Autor de Tesis Br. Ana Silvia Samayoa Muñoz

Asesor de Tesis Ing. Químico Victor Quiroa

#### RECURSOS MATERIALES.

- a. Cromatógrafo Hewlett Packard GS-25, equipado con una columna C-18 gradiente de temperatura programable, mezclas programables, presión programable de 20 a 140 atm, y detector UV con ventana de 5 nm.
- b. Balanza analítica Mettler con precisión de +/- 0.0001g.
- c. Potenciómetro Beckman.

- d. Incubadores.
- e. Bomba de vacío.
- f. Sistema de filtración de solventes.
- g. Sistema de filtración de muestras.
- h. Reactivos
- i. Materiales y cristalería de laboratorios
- j. Estándares químicos

### 3. PROCEDIMIENTO

#### 1. Revisión bibliográfica

Se consultaron las bibliotecas de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacias, de la Facultad de Ingeniería y la Biblioteca Central de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Biblioteca del ICITI, Biblioteca del INTECAP, donde se encontró información sobre el envejecimiento de medicamentos, pero no así sobre el envejecimiento del Bitartrato de Epinefrina, por lo cual el presente trabajo aumentará la información referente al tema.

#### 2. Muestreo

Las muestras fueron proporcionadas por el Laboratorio Vizcaino, 540 muestras al azar por cada lote de fabricación analizado, con un total de 1620 muestras para los tres lotes. El resto de los lotes (10,000 ampollas por lote) fue puesto a la venta en Guatemala durante los meses de mayo y junio de 1997.

### 3. Incubación de las muestras

Las muestras serán colocadas en tres incubadoras independientes a 25° 37° y 45° C. del periodo comprendido del 12 de junio al 12 de agosto de 1997.

### 4. Análisis de las muestras con ensayos de estabilidad para determinar su cinética de degradación.

Las muestras serán analizadas en un laboratorio independiente para minimizar los posibles errores debidos a manejo de personal del mismo laboratorio, en un Cromatógrafo HPLC Hewlett Packard, equipado con detector Ultravioleta y columna C-18, se determinará el porcentaje de contenido de Bitartrato de Epinefrina de las muestras a cada temperatura, por triplicado, cada treinta días.(Anexo B)

## 4. MARCO TEÓRICO

### PRINCIPIO CINÉTICO

La condición de proporcionalidad entre la velocidad de reacción y la concentración se expresa matemáticamente por

$$-\frac{\partial C}{\partial t} = kC^n$$

donde

C es la concentración de la sustancia en reacción

t es el tiempo

$k$  es una constante de proporcionalidad

$n$  es el orden de la reacción

Si  $C_0$  es la concentración inicial de la sustancia estudiada y  $x$  su disminución en el tiempo  $t$ , la concentración de la sustancia reactante será

$$C_t = C_0 - X$$

entonces

$$\frac{\partial X}{\partial t} = k[C_0 - X]^n$$

la expresión  $\frac{\partial X}{\partial t}$ , es la medida de la velocidad de descomposición o velocidad de reacción. La constante de proporcionalidad  $k$ , se conoce como constante de velocidad o constante de reacción específica, se mantiene constante para una reacción y temperaturas determinadas.

Por medio de la ecuación de Arrhenius, se expresa la influencia de la temperatura sobre la velocidad de reacción, la cual establece que la velocidad específica  $k$ , está relacionada con la temperatura absoluta  $T$  mediante la siguiente expresión

$$k = Ae^{-E/RT}$$

donde  $A$  representa la frecuencia de colisiones entre las moléculas reaccionantes, independientemente de si poseen o no energía suficiente, y se conoce como factor de frecuencia,  $E$  representa la energía adicional necesaria para la reacción, conocida como energía de

activación. En su forma logarítmica la ecuación de Arrhenius se puede escribir

$$\ln k = \ln A - \frac{E}{RT}$$

con la cual es posible establecer los valores de k a diferentes temperaturas.(12)

### DETERMINACIÓN DEL ORDEN DE LA CONSTANTE DE VELOCIDAD DE LA REACCIÓN

Para determinar el orden, se utilizan las ecuaciones cinéticas de orden 0, 1, 2, 3, y n, de tal forma que se representación gráfica sea una línea recta

Orden 0	$C_0 - C_t = kt$
Orden 1	$\ln \frac{C_0}{C_t} = kt$
Orden 2	$\frac{1}{C_t} - \frac{1}{C_0} = kt$
Orden 3	$\frac{1}{2C_t^2} - \frac{1}{2C_0^2} = kt$
Orden n	$C_t^{(1-n)} - C_0^{(1-n)} = (1-n)kt$

Todas las ecuaciones corresponden a rectas en las que  $t$  es la variable independiente,  $k$  es la pendiente y una determinada función de la concentración para cada orden, la variable dependiente.

El orden de la reacción está determinado por la ecuación en la cual se obtuvo el más alto valor de coeficiente de correlación, y la constante de velocidad está dada por la pendiente de dicha recta(12).

### DETERMINACIÓN DEL TIEMPO DE VIDA DEL PRODUCTO

Del valor obtenido de la constante de velocidad del principio activo a las tres temperaturas estudiadas, se determinará la constante de velocidad a temperatura ambiente mediante la ecuación de Arrhenius por extrapolación al graficar los logaritmos de las constantes de velocidad contra el inverso de la temperatura absoluta correspondiente. Con este valor de la constante de velocidad a temperatura ambiente se calculará el tiempo en el cual el principio activo llega a su concentración límite, al sustituirlo en la ecuación cinética correspondiente. Los datos se trabajarán, por el método de  $t$  de Student, (13) con límites de confianza del 95 %, para calcular el tiempo de vida se utiliza el límite inferior .

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central

## 6. RESULTADOS

1. El Bitartrato de Epinefrina en solución acuosa en las muestras estudiadas, presenta cinética de degradación de orden cero.
2. El modelo matemático que describe la cinética de descomposición del Bitartrato de Epinefrina en solución acuosa es la siguiente:

$$\frac{\partial[\text{PRINCIPIO}]}{\partial t} = -0.110522$$

3. Al tomar en cuenta los valores obtenidos para el tiempo de vida de anaquel a 310 K y 318 K es posible estimar con una validez al 95 % que el Bitartrato de Epinefrina en solución acuosa a 25° C tiene un tiempo de vida de anaquel de dos años.

## 7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El objetivo del presente trabajo de tesis es determinar la cinética de descomposición del Bitartrato de Epinefrina en solución acuosa a diferentes temperaturas.

Para el estudio fueron seleccionados tres diferentes lotes de fabricación de Bitartrato de Epinefrina en solución acuosa, Lote A, Lote B, y Lote C, los cuales fueron sometidos a una estabilidad acelerada bajo tres condiciones diferentes de temperatura, durante un período de tres meses, con análisis a intervalos de 30 días cada uno. Con este estudio se comprobó la influencia de la temperatura en la degradación del Bitartrato de Epinefrina en solución acuosa, ya que la temperatura aumenta la velocidad de las reacciones químicas causantes de la inestabilidad de los compuestos, a mayor temperatura, mayor degradación, como puede verse en las tablas 1 y 2.

Al analizar gráficamente, las concentraciones de Bitartrato de Epinefrina a diferentes temperaturas en función del tiempo, se determinó que tiene una velocidad de reacción de orden cero, ver las curvas de concentración vs tiempo mostradas en las gráficas 1 a 6, las cuales tienen los coeficientes de correlación más próximos a 1, ver tabla 3.

Se dice que una reacción es de orden cero cuando la velocidad de reacción es independiente de la concentración de las sustancias, es decir cuando su ecuación de velocidad corresponde a:

$$\frac{\partial[\text{Principio}]}{\partial t} = -k$$

que integrada se convierte en:

$$C_{A0} - C_A = kt$$

e indica que la conversión es proporcional al tiempo, y donde k es la constante cinética para un determinado compuesto a una temperatura dada. Experimentalmente se determinó las constantes k, para el Bitartrato de Epinefrina, para cada temperatura analizada, a partir de las cuales se calculó la constante para 25°C (ver sección de resultados).

Como ocurre en las determinaciones experimentales, los puntos hallados (gráficas 1 a 6) no coinciden exactamente con la curva teórica definida por la ecuación cinética correspondiente al producto estudiado, es por ello que se recurre a los métodos estadísticos. El método de los mínimos cuadrados permite hacer uso de la información de todos los puntos experimentales obtenidos, al corregir las desviaciones de los mismos.

Al utilizar la ecuación cinética de degradación del Bitartrato de Epinefrina en solución acuosa, con una concentración inicial de 1mg/mL (concentración mínima al momento de fabricación) a temperaturas de refrigeración (6°C) y ambiente (25°C) se establece que el tiempo de vida de anaquel es de 3 años y 1 año respectivamente. Al realizar un análisis similar para una concentración inicial 1.15 mg/mL (concentración máxima permisible según Farmacopea USP XXIII) a temperaturas de refrigeración (6°C) y ambiente (25°C) el tiempo de vida de anaquel se extiende hasta 8 años y 2 años respectivamente.

Los costos de almacenar el Bitartrato de Epinefrina a 6°C es elevado, aunque permite una duración superior a los 3 años y que mantenerla a 25°C el tiempo de vida de anaquel se reduce a un año, es posible entonces almacenarlo a 12°C y garantizar un tiempo de vida de anaquel de 3.27 años con concentración de fabricación de 1.07 mg/mL.

Al trabajar con estos datos hay que tomar en cuenta, que por regla general, las reacciones solamente son de orden cero en ciertos intervalos de concentración. Si la concentración desciende suficientemente, puede encontrarse que la velocidad de reacción depende de la concentración en cuyo caso el orden es superior a cero (12).

En general, en las reacciones de orden cero las velocidades están determinadas por algún factor diferente de la concentración de los reactantes, como podría ser la intensidad de radiación dentro de un recipiente o la superficie disponible, lo que hace importante realizar estudios de estabilidad que incluyan estos factores para determinar una nueva ecuación cinética que defina adecuadamente la velocidad de reacción del compuesto en estudio(12).

## CONCLUSIONES

1. La cinética de degradación del Bitartrato de Epinefrina en solución acuosa es de orden cero, para temperaturas inferiores a los 318 K.
2. El tiempo de vida de anaquel de tres años para el Bitartrato de Epinefrina en solución acuosa en presentación de 1mg/mL se obtiene cuando la temperatura es de 285 K.
3. El tiempo de vida de anaquel a temperatura ambiente para el Bitartrato de Epinefrina en solución acuosa en presentación de 1mg/mL es de dos años.

## RECOMENDACIONES

1. Proseguir con estudios de estabilidad a largo plazo, a temperatura y condiciones ambientales, para justificar una fecha de expiración mayor a los dos años para el Bitartrato de Epinefrina en solución acuosa.
2. Realizar estudios de estabilidad acelerada del Bitartrato de Epinefrina en solución acuosa en combinación con otros principios activos, para determinar la influencia de éstos, sobre el mecanismo de degradación del Bitartrato de Epinefrina.
3. Realizar estudios de estabilidad bajo condiciones especiales de iluminación y diferentes pH, para determinar los efectos de estos factores en la velocidad de degradación del Bitartrato de Epinefrina en solución acuosa.
4. Incluir la recomendación de "Mantener en refrigeración" en la etiqueta de identificación del producto terminado que se distribuye en las regiones del país en que la temperatura a la sombra es mayor de 25°C, esto para lograr una mayor vida de anaquel.

## REFERENCIAS

1. Estrella Sintas Ponte. **Control de la Estabilidad en la Industria Farmacéutica.** (Nueva Jersey, Beecham Internacional, 1984). pp 148-160.
2. R. Franquesa. "Determinación de la estabilidad de Medicamentos". **Rev. Ciencia e Industria Farmacéutica.** No. 4. pp 108 -139
3. C. J. Lintner. **Remington Farmacia; Estabilidad de los productos farmacéuticos** (17a. Ed. Mexico, D.F. Editorial Panamericana, 1987). pp 2001 -2012.
4. E. Rivera Martinez. **Estudios de Estabilidad y Fechas de Expiración para productos farmacéuticos.** (Sn Juan, Puerto Rico, Food & Drog Administration, 1987). pp 9.
5. León Lachman. **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy** (Philadelphia 1986. Ed. Lea & Febiger. Third edition). pp 760 -793
6. J. Helman. **Farmacotecnia teórica y práctica.** (Mexico, DF. Editorial Continental, 1981 V.8 ). pp 2353 - 2405.
7. M. Litter. **Farmacología experimental y clínica.** (7a. ed. Argentina, El ateneo, 1978). pp 136, 465-501.

8. **Remington's pharmaceutical Sciences**, (USA. 17th edition, Ed. Mack Publising Co.). pp 629 -715
9. A. J. Vicente. "Regulaciones de la Comunidad Económica Europea sobre ensayos de estabilidad de Medicamentos". **Rev Industria Farmacéutica, Investigación y Tecnología**, No. 5. pp 213 -217
10. Ana Lili Batres Ruano. **Efecto del aumento de la temperatura den la degradación de soluciones acuosas de multivitamínicos: Tiamina Clorhidrato, Piridoxina Clorhidrato y Cianocobalamina, determinado mediante cromatografía líquida de alta resolución y su aplicacion en estudios de estabilidad acelerada.** (Tesis. Guatemala 1992)
11. Erick Danilo Tello Rendon; **Estudio de estabilidad del Acetaminofen en elixir y en tabletas de compañías farmaceuticas transnacionales que se comercializaen en Guatemala.** (Tesis. Guatemala, 1993)
12. Octave Levenspiel; **Ingeniería de las Reacciones Químicas**, (Editorial Reverté, S.A. España, 1979). pp 24-99.

## ANEXOS

### ANEXO A

#### MONOGRAFÍA DEL BITARTRATO DE EPINEFRINA

**NOMBRE QUÍMICO** (-)-3,4-Dihydroxy-  $\alpha$  - (methylamino)methyl benzyl alcohol (+)-tartrato (1:1)

**NOMBRE GENÉRICO** Bitartrato de Epinefrina

**DESCRIPCIÓN** polvo cristalino blanco, blanco grisaseo o ligeramente café; sin olor; funde entre los 147° y los 152°, con descomposición; pH (solución al 1%) 3.5.

**SOLUBILIDAD** 1 gramo en aproximadamente 3 ml de agua o en aproximadamente 500 ml de alcohol; practicamente insoluble en cloroformo o eter.

**PREPARACIÓN** por la reacción de epinefrina con una porción equimolar de acido tartárico y precipitado por la adición de alcohol.

**ESTABILIDAD** se obscurece ligeramente en presencia de aire o luz

**CATEGORIA** Broncodilatador. Vasoconstrictor. Estimulante cardíaco. Coadyuvante en anestesia local. Antialérgico sistémico. Antihemorrágico.

**USOS** En tratamiento de asma bronquial, bronquitis, broncoespasmo, enfisema pulmonar, bronquioectasis, enfermedad pulmonar obstructiva, y otras enfermedades obstructivas pulmonares. Tratamiento de broncoespasmo durante la anestesia. Reacción a la transfusión, urticaria.

El uso de Epinefrina parenteral está indicado en la emergencia de reacciones alérgicas severas, incluyendo shock anafiláctico causado por drogas, alimentos, suero, picaduras de insectos y otros alérgenos. Alivia síntomas de broncoespasmo, urticaria, pruritus, angioedema, hinchazón de los labios, los párpados, la lengua y la mucosa nasal. La inyección de epinefrina se usa para combatir edema laríngeo agudo no infeccioso. En el tratamiento de hipotensión aguda, especialmente después de un bypass cardiopulmonar.

Puede ser usada para resucitación en casos de paro cardíaco después de una anestesia. También indicada en tratamiento del síncope por bloqueo completo cardíaco. En el tratamiento de síncope debido a hipersensibilidad del seno carotídeo. En arritmias ventriculares.

En anestesia local, como coadyuvante en el uso de algunos anestésicos locales para disminuir el rango de absorción vascular y de este modo localizar la acción de la anestesia, prolonga la duración de su acción y disminuye el riesgo de toxicidad del anestésico local.(7)

## ANEXO B

### TABLAS

#### DATOS EXPERIMENTALES

**TABLA I**  
**CONCENTRACIONES DE BITARTRATO DE EPINEFRINA A 25° C**

TIEMPO	LOTE A	LOTE B	LOTE C
Días	%	%	%
0	106.57	101.2	101.11
30	97.54	94.35	98.26
60	97.96	92.23	94.93
90	95.6	89.04	92.45

**TABLA II**  
**CONCENTRACIONES DE BITARTRATO DE EPINEFRINA A 37° C**

TIEMPO	LOTE A	LOTE B	LOTE C
Días	%	%	%
0	106.57	101.2	101.11
30	92.3	94.05	98.26
60	92.93	92.23	94.93
90	87.22	89.04	85.11

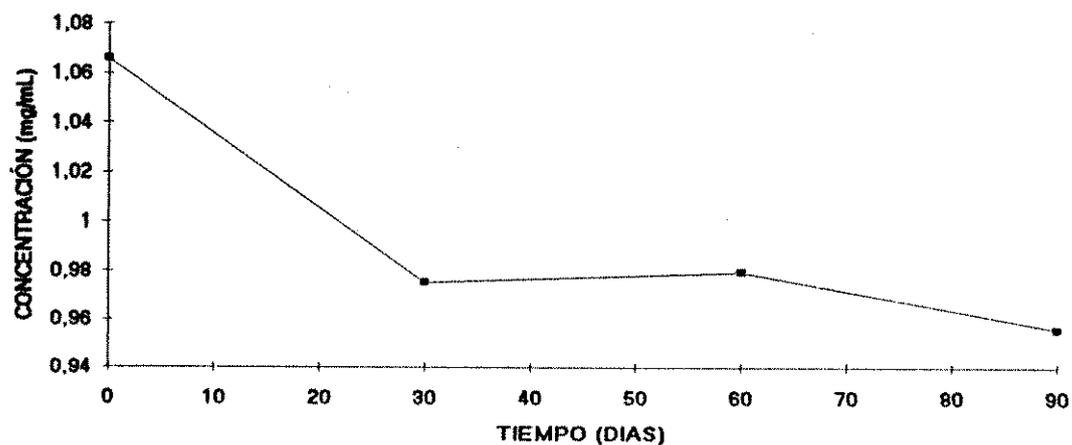
**TABLA III**  
**CORRELACIÓN DE MÍNIMOS CUADRADOS PARA ORDEN CERO**

TEMPERATURA	LOTE A	LOTE B	LOTE C
310	0,74	0,90	1.00
318	0,81	0,92	0,91

## ANEXO C

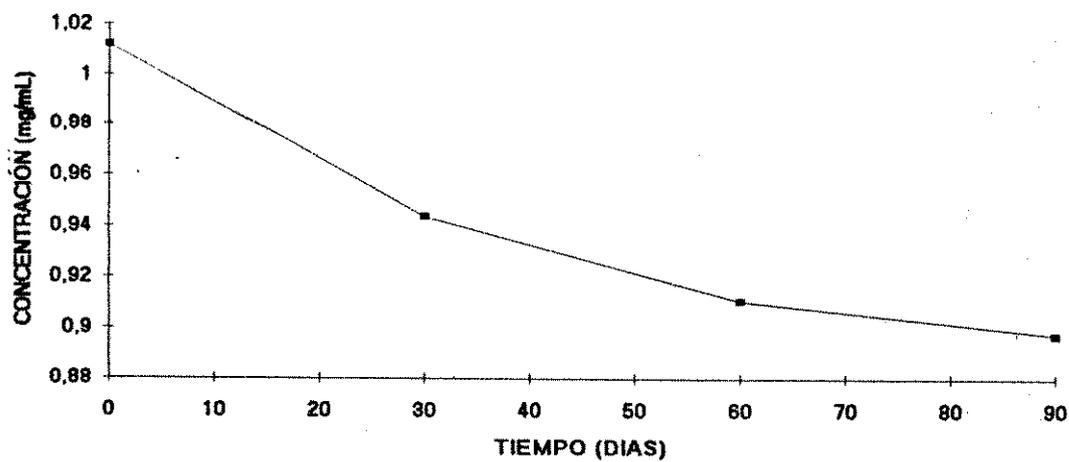
### GRAFICA 1

CONCENTRACIÓN DE BITARTRATO DE EPINEFRINA  
VRS TIEMPO A 310 K, LOTE A



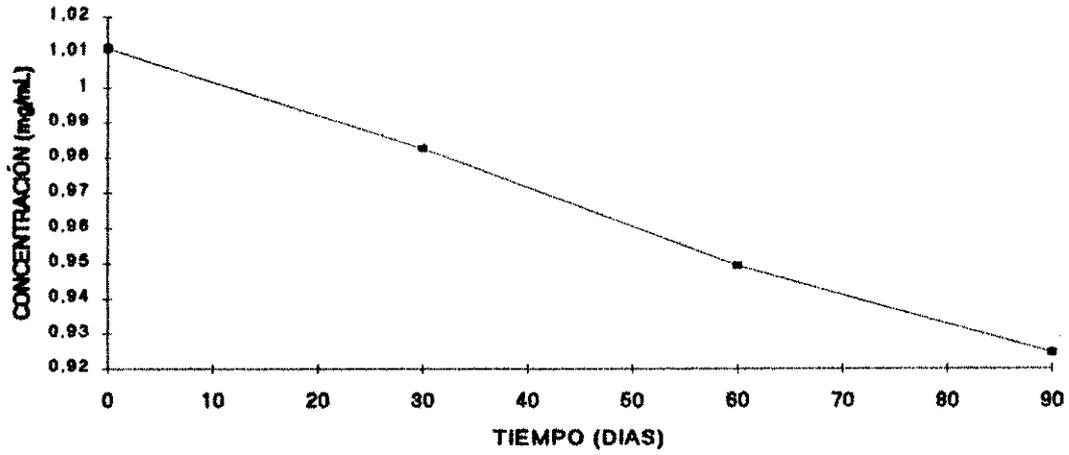
### GRAFICA 2

CONCENTRACIÓN DE BITARTRATO DE EPINEFRINA VRS  
TIEMPO A 310 K, LOTE B



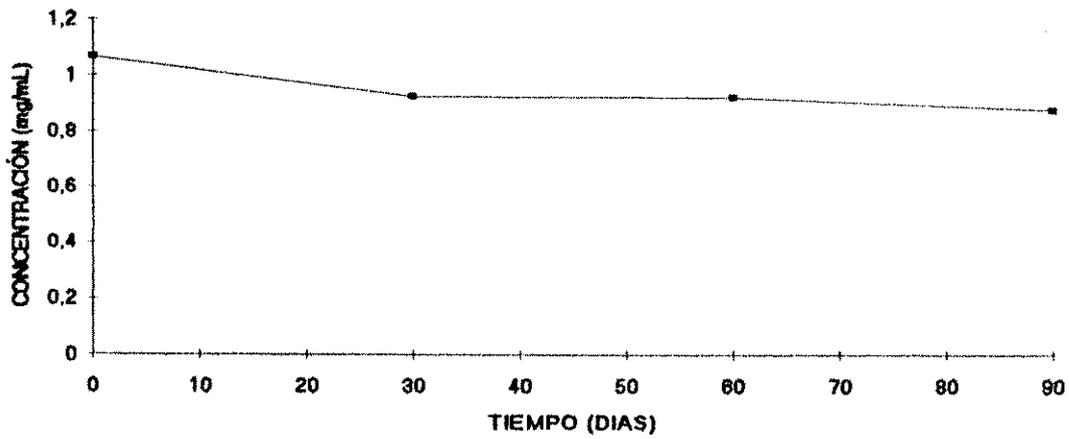
### GRAFICA 3

CONCENTRACIÓN DE BITARTRATO DE EPINEFRINA VRS  
TIEMPO A 310 K, LOTE C



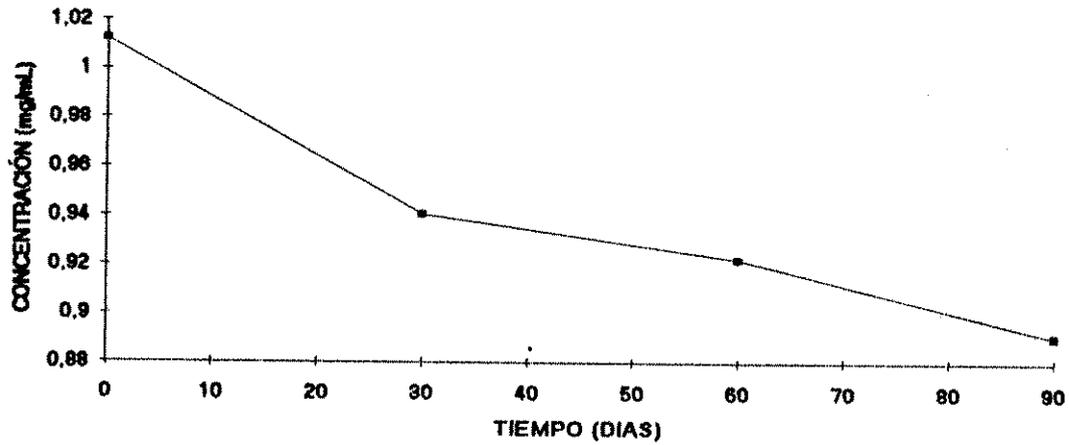
### GRAFICA 4

CONCENTRACIÓN DE BITARTRATO DE EPINEFRINA  
VRS TIEMPO A 318 K, LOTE A



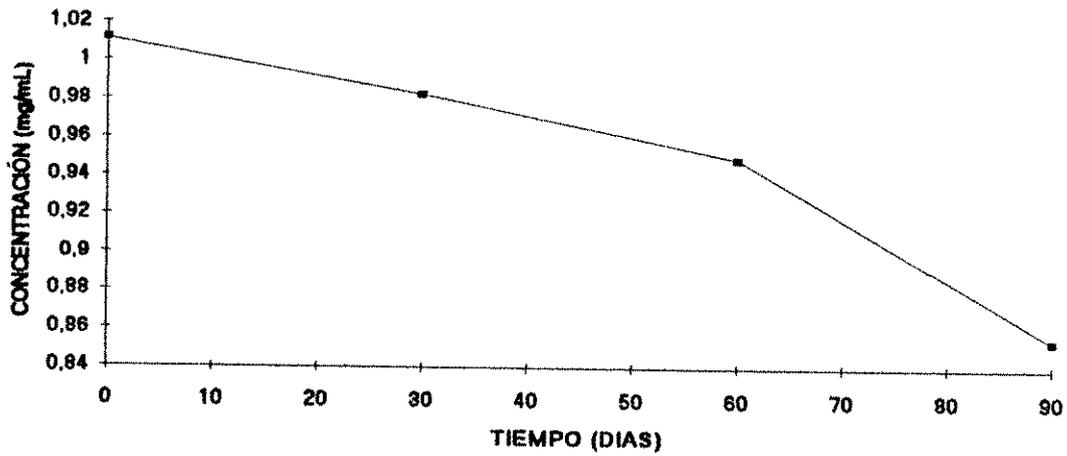
### GRAFICA 5

CONCENTRACIÓN DE BITARTRATO DE EPINEFRINA  
VRS TIEMPO A 318 K. LOTE B



### GRAFICA 6

CONCENTRACIÓN DE BITARTRATO DE EPINEFRINA VRS  
TIEMPO A 318 K. LOTE C



PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central

# ANEXO D

## CROMATOGRAMAS

TEMPERATURA 25°C, TIEMPO 60 DIAS  
 LOTE A

\*\*\*\*\* METHOD PARAMETERS \*\*\*\*\*

METHOD: EPICR : EPINEFRINA  
 PLOT: EPICR

SAMPLE: E-155 (25'60)  
 INJECTION NUMBER: 01

RUN AT: 12:47 ON: 97-07-22 INTERFACE NO: 1A

START TIME : 0.1  
 END TIME : 12.0  
 DETECTION THRESHOLD : 2.00  
 MINIMUM PEAK WIDTH : 5.0  
 AREA REJECT THRESHOLD: 60.0

\*\*\*\*\* AREA/HEIGHT PERCENT \*\*\*\*\*

PK NO	RETEN TIME C	PEAK AREA	AREA %	PEAK HEIGHT	HEIGHT %
1	0.52 1	2568	0.440	431	0.651
2	0.52 2	1029	0.176	361	0.545
3	0.06 5	14601	2.459	974	1.471
4	1.10 1	90357	15.464	10296	15.541
5	2.13 1	69	0.012	8	0.013
6	2.52 1	351	0.060	197	0.297
7	2.61 2	746	0.123	296	0.446
8	2.87 5	13179	2.255	898	1.356
9	3.17 2	38464	15.139	7442	11.252
10	3.98 5	616	0.105	112	0.170
11	4.52 1	337	0.061	192	0.289
12	4.61 2	751	0.129	295	0.446
13	4.94 5	12507	2.140	822	1.240
14	5.17 1	76623	13.113	9057	13.672
15	6.52 1	1039	0.170	345	0.520
16	6.61 2	740	0.127	268	0.404
17	6.69 2	6298	1.078	1008	1.521
18	6.81 5	8045	1.377	793	1.197
19	7.17 2	76853	13.153	8431	12.726
20	7.79 5	2406	0.412	222	0.335
21	8.15 1	153	0.026	24	0.037
22	8.52 1	1120	0.192	344	0.520
23	8.61 2	711	0.122	252	0.381
24	8.69 2	6080	1.040	971	1.466
25	8.82 5	7506	1.302	772	1.165
26	9.17 2	77213	12.358	7911	11.941
27	9.77 5	1924	0.329	213	0.322
28	10.14 1	165	0.028	25	0.040
29	10.53 2	1173	0.201	357	0.540
30	10.61 2	1025	0.175	327	0.494
31	10.69 2	6708	1.140	1062	1.604
32	10.82 5	8217	1.406	841	1.270
33	11.17 2	77263	13.223	8480	12.801
34	11.30 5	2367	0.405	217	0.328

TEMPERATURA 37°C, TIEMPO 30 DIAS

\*\*\*\*\* METHOD PARAMETERS \*\*\*\*\*

LOTE A

METHOD: EPICR : EPINEFRINA  
 PLOT: EPICR

SAMPLE: E-155 (37°C 30 DIAS)  
 INJECTION NUMBER: 01

RUN AT: 11:17 ON: 97-07-22 INTERFACE NO: 1A

START TIME : 0.1  
 END TIME : 12.0  
 DETECTION THRESHOLD : 2.00  
 MINIMUM PEAK WIDTH : 5.0  
 AREA REJECT THRESHOLD: 50.0

\*\*\*\*\* AREA/HEIGHT PERCENT \*\*\*\*\*

PK NO	RETEN TIME	B C	PEAK AREA	AREA %	PEAK HEIGHT	HEIGHT %
1	0.33	2	1075	0.178	186	0.308
2	0.52	2	2403	0.443	436	0.722
3	0.62	2	1715	0.314	463	0.766
4	0.88	3	14416	2.657	925	1.531
5	1.22	1	85788	15.824	9400	15.561
8	2.52	1	861	0.159	250	0.413
9	2.61	2	917	0.167	295	0.489
10	2.73	2	2662	0.491	532	0.881
11	2.85	5	8936	1.648	746	1.235
12	3.21	3	78243	14.432	8318	13.770
13	4.52	1	278	0.051	146	0.242
14	4.61	2	689	0.127	256	0.423
17	4.87	5	11092	2.046	750	1.241
18	5.21	3	75934	14.006	8324	13.781
21	6.52	2	1081	0.199	287	0.479
22	6.61	2	1085	0.200	309	0.512
25	6.71	5	14160	2.612	975	1.614
24	7.21	1	56561	10.433	7756	12.839
25	7.38	1	230	0.042	34	0.056
26	8.27	1	184	0.034	24	0.039
27	8.52	2	944	0.174	283	0.469
28	8.61	2	845	0.156	287	0.475
29	8.70	5	14435	2.663	1000	1.656
30	9.21	3	77431	14.282	6165	10.157
31	9.48	4	1641	0.303	193	0.319
32	9.87	4	291	0.054	36	0.059
33	10.26	1	201	0.037	26	0.042
34	10.53	2	907	0.167	280	0.463
35	10.61	2	872	0.161	276	0.459
36	10.70	5	14617	2.696	1015	1.680
37	11.20	3	69776	12.870	8215	13.600



**TEMPERATURA 37°C, TIEMPO 60 DIAS  
LOTE A**

\*\*\*\*\* METHOD PARAMETERS \*\*\*\*\*

METHOD: EPIFR : EPINEFRINA  
PLOT: EPIFR

SAMPLE: E-135 (37'60 DIAS)  
INJECTION NUMBER: 01

RUN AT: 13:04 ON: 97-07-22 INTERFACE NO: 1A

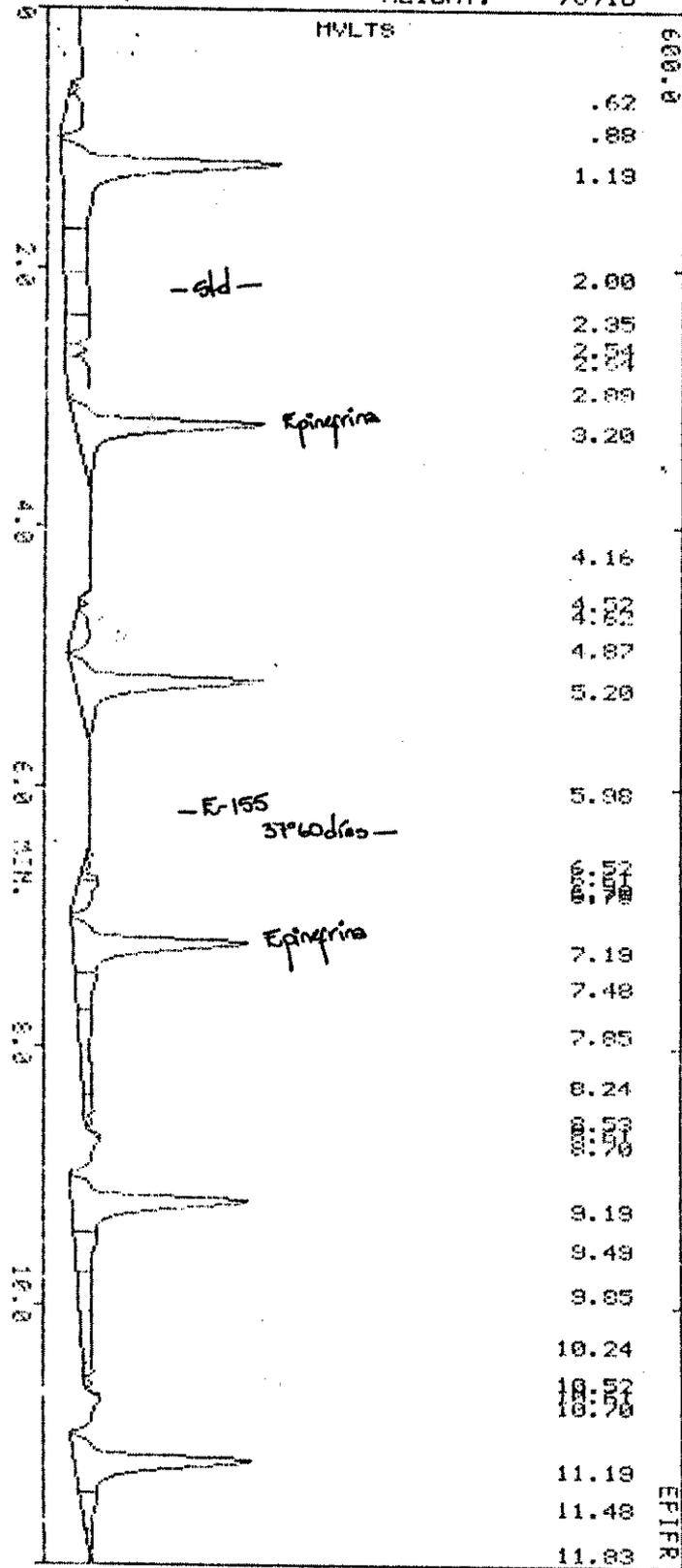
START TIME : 0.1  
END TIME : 12.0  
DETECTION THRESHOLD : 2.00  
MINIMUM PEAK WIDTH : 5.0  
AREA REJECT THRESHOLD: 60.0

\*\*\*\*\* AREA/HEIGHT PERCENT \*\*\*\*\*

PK NO	RETEN TIME	B C	PEAK AREA	AREA %	PEAK HEIGHT	HEIGHT %
1	0.62	2	1210	0.182	389	0.549
2	0.88	5	14078	2.105	983	1.387
3	1.18	2	109331	16.344	10372	14.626
4	2.00	2	19274	2.881	1131	1.594
5	2.34	2	19397	2.900	1103	1.553
6	2.53	2	9331	1.395	1117	1.575
7	2.63	2	4391	0.656	935	1.318
8	2.88	5	17221	2.574	1045	1.474
9	3.20	1	73342	11.263	8977	12.658
11	4.52	1	218	0.033	144	0.203
12	4.62	2	846	0.127	316	0.446
13	4.87	5	11631	1.739	832	1.174
14	5.19	1	74317	11.110	8890	12.536
16	6.52	2	951	0.142	296	0.417
17	6.61	2	1071	0.160	358	0.504
18	6.70	2	2642	0.395	873	1.231
19	6.74	5	11666	1.744	942	1.329
20	7.18	2	68828	10.289	8290	11.690
21	7.48	2	13654	2.041	984	1.387
22	7.84	2	9633	1.440	592	0.835
23	8.23	2	7869	1.176	431	0.608
24	8.52	2	2325	0.348	434	0.612
25	8.61	3	1127	0.169	336	0.473
26	8.70	1	777	0.116	222	0.313
27	9.18	2	71348	10.666	8373	11.807
28	9.48	2	16353	2.445	1062	1.498
29	9.84	2	10437	1.560	649	0.915
30	10.23	2	8943	1.337	484	0.682
31	10.52	2	2486	0.372	474	0.669
32	10.61	5	997	0.149	316	0.445
33	10.70	1	781	0.117	175	0.246
34	11.18	2	68305	10.211	8363	11.792
35	11.42	2	10077	1.504	810	1.143

36 11.83 5 2071 0.310 218 0.308

34 PEAKS; TOTAL AREA: 668938  
HEIGHT: 70916



**TEMPERATURA 45°C, TIEMPO 30 DIAS  
LOTE A**

\*\*\*\*\* METHOD PARAMETERS \*\*\*\*\*

METHOD: EPIFR : EPINEFRINA  
PLOT: EPIFR

SAMPLE: E-155 (45/30 DIAS)  
INJECTION NUMBER: 01

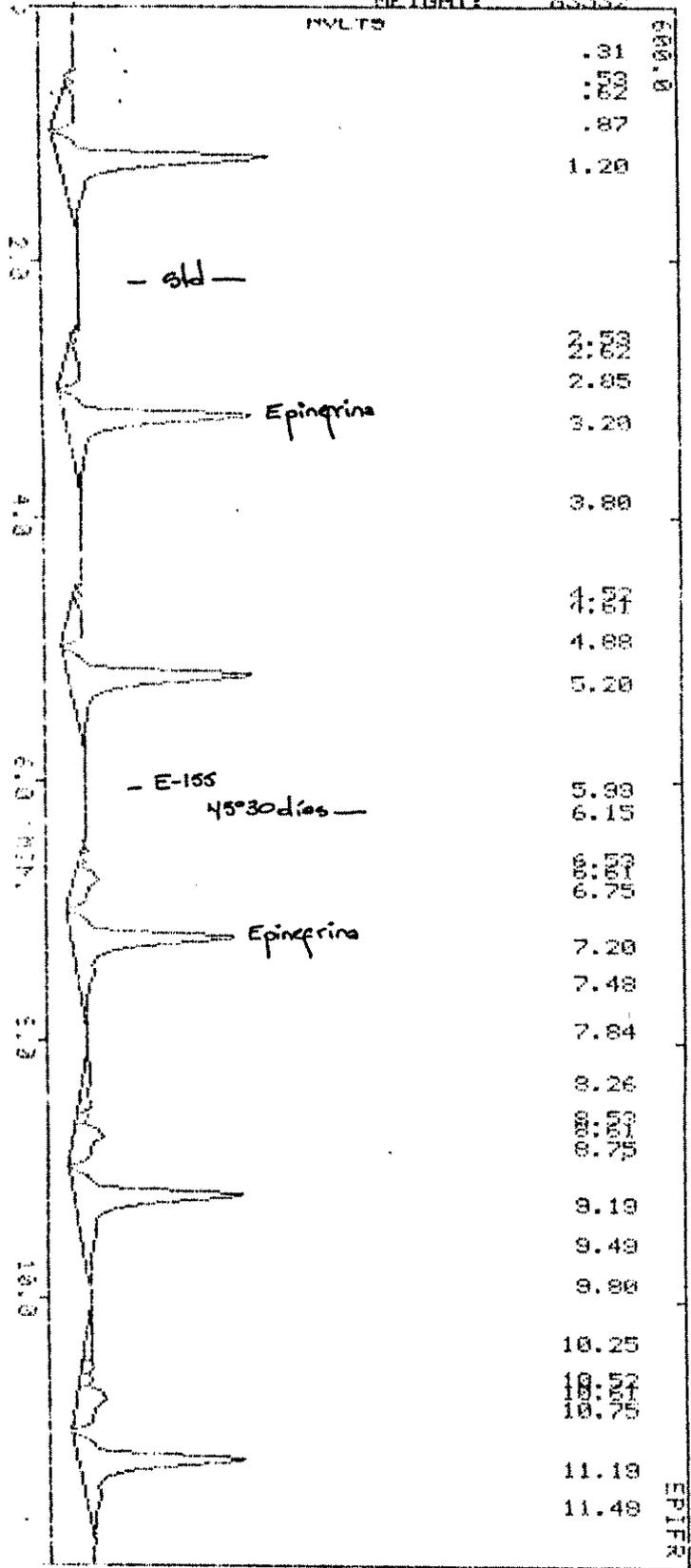
RUN AT: 12:13 ON: 97-07-22 INTERFACE NO: 1A

START TIME : 0.1  
END TIME : 12.0  
DETECTION THRESHOLD : 2.00  
MINIMUM PEAK WIDTH : 5.0  
AREA REJECT THRESHOLD: 60.0

\*\*\*\*\* AREA/HEIGHT PERCENT \*\*\*\*\*

PK NO	RETEN TIME	B C	PEAK AREA	AREA %	PEAK HEIGHT	HEIGHT %
2	0.52	1	333	0.057	202	0.318
3	0.62	2	1239	0.212	404	0.635
4	0.87	5	13409	2.300	907	1.428
5	1.20	1	89903	15.419	9937	15.641
6	2.52	1	310	0.053	193	0.304
7	2.62	2	844	0.145	311	0.490
8	2.95	5	11781	2.020	771	1.213
9	3.19	3	77685Epi	13.323	8818	13.879
11	4.52	1	254	0.044	157	0.247
12	4.61	2	1106	0.190	353	0.556
13	4.98	5	11754	2.016	818	1.287
14	5.19	1	74998Epi	12.862	8715	13.718
17	6.52	2	885	0.152	295	0.465
18	6.61	2	866	0.149	308	0.484
19	6.75	5	15790	2.708	1184	1.863
20	7.19	3	72113Epi	12.368	7769	12.228
21	7.48	4	2126	0.365	252	0.396
22	7.83	4	326	0.056	39	0.062
23	8.26	2	5587	0.958	264	0.415
24	8.52	2	3220	0.552	654	1.029
25	8.61	2	2230	0.382	618	0.973
26	8.75	5 E-155	18942	3.249	1405	2.211
27	9.18	3 E-155	73648Epi	12.631	7896	12.428
28	9.48	4	3141	0.539	287	0.452
29	9.80	4	386	0.066	56	0.088
30	10.25	2	5857	1.004	281	0.442
31	10.32	2	2909	0.499	636	1.002
32	10.61	2	2580	0.442	609	0.959
33	10.74	5	18306	3.140	1366	2.151
34	11.18	3	68277Epi	11.710	7778	12.243
35	11.48	4	2277	0.390	248	0.391

31 PEAKS; TOTAL AREA: 593083  
 HEIGHT: 63552



**TEMPERATURA 45°C, TIEMPO 60 DIAS  
LOTE A**

\*\*\*\*\* METHOD PARAMETERS \*\*\*\*\*

METHOD: EPIFR : EPINEFRINA  
PLOT: EPIFR

SAMPLE: E-155 (45'60 DIAS)  
INJECTION NUMBER: 01

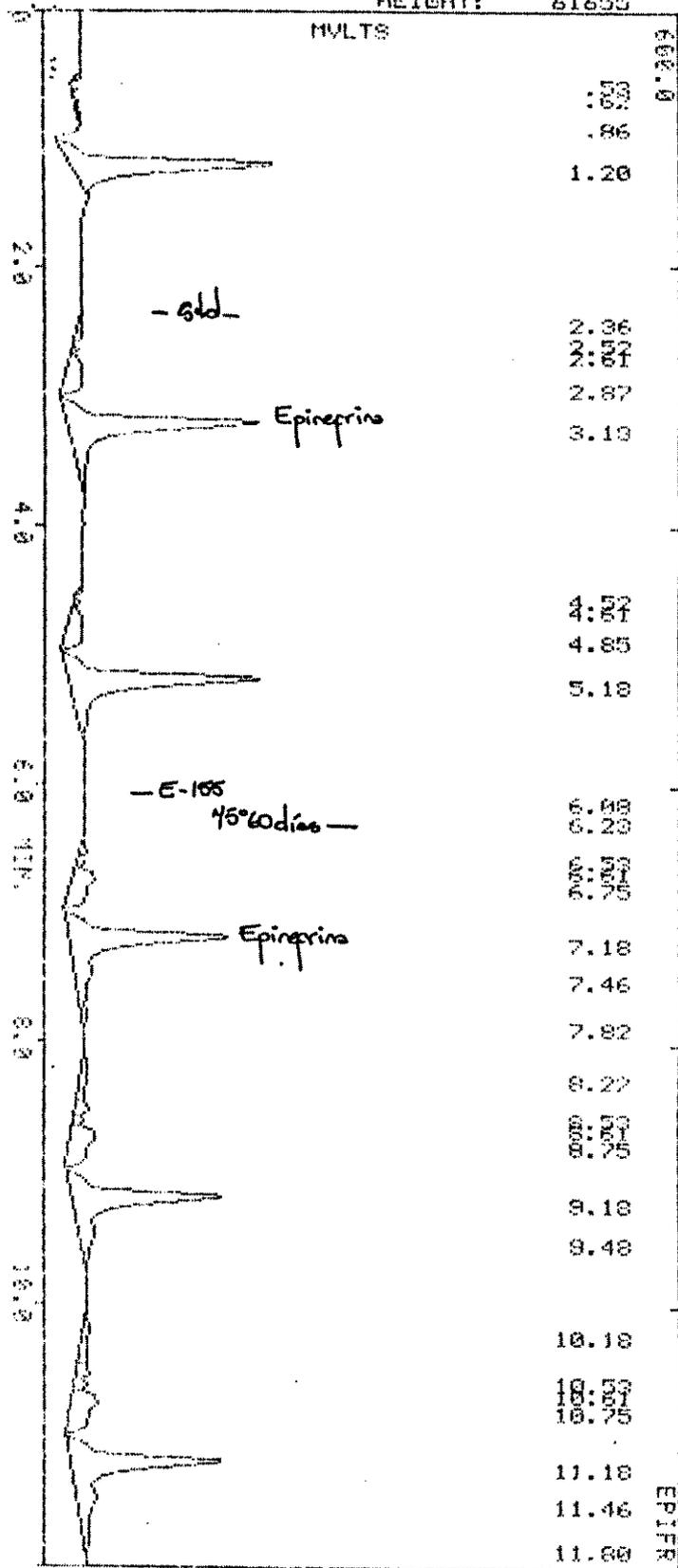
RUN AT: 12:30 ON: 97-07-22 INTERFACE NO: 1A

START TIME : 0.1  
END TIME : 12.0  
DETECTION THRESHOLD : 2.00  
MINIMUM PEAK WIDTH : 5.0  
AREA REJECT THRESHOLD: 60.0

\*\*\*\*\* AREA/HEIGHT PERCENT \*\*\*\*\*

PK NO	RETEN TIME C	B	PEAK AREA	AREA %	PEAK HEIGHT	HEIGHT %
1	0.52	1	484	0.089	253	0.410
2	0.62	1	607	0.111	245	0.397
3	0.86	1	1401	0.257	34	0.055
4	1.19	1	72014	13.217	9770	15.846
5	2.36	2	989	0.181	63	0.102
6	2.52	5	1305	0.254	360	0.584
7	2.61	2	828	0.152	279	0.452
8	2.87	5	12358	2.268	852	1.383
9	3.18	1	76763 Epi	14.089	9073	14.715
10	4.52	1	504	0.093	233	0.377
11	4.61	2	677	0.124	278	0.451
12	4.84	5	12241	2.247	807	1.309
13	5.18	1	74973 Epi	13.761	9041	14.663
14	6.52	2	1399	0.257	390	0.632
15	6.61	2	1220	0.224	396	0.643
16	6.74	5	15671	2.876	1066	1.730
17	7.18	3	69781 Epi	12.807	7474	12.122
18	7.46	4	2694	0.494	298	0.484
19	7.82	4	422	0.078	54	0.087
20	8.22	2	5299	0.973	233	0.378
21	8.52	2 E-155	3713	0.681	691	1.121
22	8.61	2 E-155	2185	0.401	591	0.958
23	8.74	5	17780	3.263	1222	1.983
24	9.10	3	62365 Epi	11.446	7112	11.536
25	9.48	4	3271	0.600	358	0.580
26	10.10	2	6588	1.209	256	0.415
27	10.53	2	3753	0.689	716	1.161
28	10.61	2	2359	0.433	641	1.039
29	10.74	5	17815	3.270	1231	1.996
30	11.10	3	68836 Epi	12.634	7198	11.674
31	11.46	4	4092	0.751	388	0.629
32	11.70	4	377	0.069	54	0.088

32 PEAKS; TOTAL AREA: 544842  
 HEIGHT: 61655



PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD  
 biblioteca