

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN
CRISTÓBAL DE HUAMANGA
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
ESCUELA DE FORMACIÓN PROFESIONAL DE FARMACIA
Y BIOQUÍMICA**



**Estabilidad de la Furosemida en ampolla de
20 mg/2 ml en mezclas para administración
intravenosa, Ayacucho 2013.**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICA**

Presentado por la:

Bach. TIPE DE LA VEGA, Pamela

Ayacucho – Perú

2014

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

R.D.N° 168-2014- FCB- D

BACH. PAMELA TIPE DE LA VEGA.

En la ciudad de Ayacucho, el día siete de noviembre del dos mil catorce, siendo las cuatro de la tarde, reunidos en el auditorio de la facultad de ciencias biológicas de la universidad nacional de san Cristóbal de Huamanga, los profesores Dr. Edwin Carlos Enciso Roca como presidente encargado del jurado evaluador en base al memo n° 606-2014 UNSCH-FCB, y el Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo, Mg Marco Rolando Aronés Jara y Mg. Edgar Cárdenas Landeo, y como secretario docente Blgo. Elbert Hermoza Valdivia, con la finalidad recepcionar en acto público la sustentación de tesis de la bach. Pamela Tipe de La Vega, con la que pretende optar el título profesional de Químico Farmacéutica y cuyo título es **Estabilidad de la Furosemida en ampolla de 20 mg/ 2 ml en mezclas para administración intravenosa Ayacucho 2013.**

Previo a la sustentación el presidente encargado da a conocer que la documentación está en orden por lo que autoriza el inicio de la sustentación en el tiempo no mayor de cuarenta y cinco minutos que es el de reglamento.

A continuación la Srta. Sustentante da inicio a su exposición con el agradecimiento para sus familiares, docente y universidad. Efectuando su exposición en forma clara y tranquila.

Concluida la sustentación el presidente encargado solicita a los miembros del jurado evaluador que efectúen sus preguntas y solicitan que la sustentante responda para aclarar las dudas que hayan quedado durante la exposición en propio informe de tesis; a las mismas que la sustentante da respuesta.

Concluida con esta sección el presidente encargado invita al público asistente y sustentante hagan abandono del auditorio con la finalidad que los miembros del jurado evaluador puedan discutir y efectuar la respectiva calificación; teniendo el siguiente resultado.

Miembro del jurado	exposición	Respuesta	Promedio
Dr. Edwin Carlos Enciso Roca	17	17	17
Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo	17	17	17
Mg. Marco Rolando Aronés Jara(asesor)	17	17	17
Mg. Edgar Cárdenas Landeo	17	17	17

Promedio 17

Obteniendo la nota promedio de diecisiete (17) la que es aprobatoria, invitándose a continuación a la sustentante y público asistente puedan ingresar al auditorio con la

finalidad de dar a conocer el resultado, y además se le hace entrega de la medalla respectiva como signo de ser una nueva profesional y continuando con el juramento de ley.

Concluida esta parte de la sustentación, los miembros del jurado evaluador firman al pie del presente acta en fe de conformidad, dándose por finalizado la sustentación siendo las cinco de la tarde con cuarenta minutos.



Dr. Edwin Carlos Enciso Roca
Presidente miembro



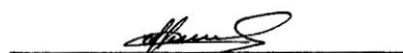
Dr. Johnny Aldo Tinco Jayo
Miembro



Mg. Marco Rolando Arones Jara
Asesor Miembro



Mg. Edgar Cárdenas Landeo
Miembro


Blgo. Elbert Hermoza Valdivia
Sec. Docente

*Con todo mi cariño y mi amor para las personas
que hicieron todo en la vida para que yo pudiera
lograr mis sueños. Papá y mamá.*

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, por haberme acogido durante los años de formación profesional.

A la Facultad de Ciencias Biológicas, en especial a la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica y a todos los docentes por su invaluable contribución y dedicación en mi formación académica.

Al Mg. Marco Rolando ARONÉS JARA, por el apoyo en el presente trabajo de investigación, compartiendo sus conocimientos y orientaciones que hicieron posible el desarrollo y culminación de esta investigación.

ÍNDICE

	Página
AGRADECIMIENTOS	V
ÍNDICE DE TABLAS	IX
ÍNDICE DE FIGURAS	XI
ÍNDICE DE ANEXOS	XIII
RESUMEN	XV
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes	3
2.2. Aspectos químicos	5
2.3. Mecanismo de degradación de fármacos	6
2.4. Estabilidad de mezclas intravenosas	6
2.4.1. Cinética de degradación de los fármacos	9
2.4.2. Efecto de algunos factores en la estabilidad mezclas intravenosas	10
III. MATERIALES Y MÉTODOS	15
3.1. Lugar del trabajo de investigación	15
3.2. Muestra y sistema de muestreo	15
3.2.1. Muestra	15
3.2.2. Tamaño muestral	15
3.3. Diseño metodológico para la recolección de datos	15
3.3.1. Evaluación de la estabilidad	15
3.3.2. Cuantificación de Furosemida inyectable	15
3.3.3. Tipo de investigación	16
3.4. Análisis estadístico	16
IV. RESULTADOS	17
V. DISCUSIÓN	25
VI. CONCLUSIONES	29
VII. RECOMENDACIONES	31
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
ANEXOS	35

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Área bajo la curva en función de la concentración de Furosemida para análisis de precisión de la cuantificación por Cromatografía Líquida de Alta Performance, Ayacucho 2014.	20
Tabla 2. Área bajo la curva en la cuantificación de la Furosemida en ampollas en mezcla intravenosa con NaCl 0,9%. Ayacucho 2014	21
Tabla 3. Datos cinéticos de la degradación de la Furosemida en ampollas en mezcla intravenosa con NaCl 0,9% para una reacción de orden cero. Ayacucho 2014	23

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. La Furosemida. Ácido benzoico, 5-(aminosulfonil)-4-cloro-2-[2-furanilmetil) amino]-4-cloro-N-furfuril-5-ácido sulfamoilantranílico, cuyo peso molecular es 330,75 g/mol.	5
Figura 2. Mecanismo de fotodegradación de la Furosemida en metanol (anaeróbico).	7
Figura 3. Representación de la variación de la constante de velocidad de reacción en función del pH.	11
Figura 4. Ploteo de Arrhenius de la variación de las constantes de velocidad de reacción en función de la temperatura estabilidad.	12
Figura 5. Identificación de la Furosemida por Cromatografía Líquida de Alta Performance. Ayacucho 2014	18
Figura 6. Área bajo la curva en función de la concentración para el teste de linealidad de la cuantificación de la Furosemida por Cromatografía Líquida de Alta Performance. Ayacucho 2014	19
Figura 7. Concentración en función del tiempo para una ecuación de orden cero de la degradación de la Furosemida en mezcla intravenosa con NaCl 0,9%. Ayacucho 2014	22

ÍNDICE DE ANEXOS

	Página
Anexo 1. Preparación de mezcla intravenosa de Furosemida con NaCl 0,9%	36
Anexo 2. Sistema de administración de mezcla intravenosa de Furosemida con NaCl 0,9%	37
Anexo 3. Acondicionamiento del Cromatógrafo Líquido UHPLC DIONEX Ultimate 3000 para la cuantificación de Furosemida en mezcla intravenosa de Furosemida con NaCl 0,9%.	38
Anexo 4. Toma de muestra de mezcla intravenosa de Furosemida con NaCl 0,9%.	39
Anexo 5. Preparación de la muestra de mezcla intravenosa de Furosemida con NaCl 0,9% para cuantificación.	40
Anexo 6. Cuantificación de Furosemida en la muestra de mezcla intravenosa con NaCl 0,9%.	41
Anexo 7. Cromatograma de la cuantificación de Furosemida en la muestra de mezcla intravenosa con NaCl 0,9% para el tiempo 09 horas.	42
Anexo 8. Cromatograma de la cuantificación de Furosemida en la muestra de mezcla intravenosa con NaCl 0,9% para el tiempo 12 horas.	43
Anexo 9. Matriz de consistencia	44

RESUMEN

La Furosemida en ampollas de 20 mg/2 ml se usa a nivel hospitalario en edema por insuficiencia cardíaca y diabetes, hasta 20 ampollas durante 3 a 4 días, y se sabe que la Furosemida es fotosensible por lo cual presenta problemas de estabilidad. Por ello, el presente trabajo de investigación tuvo por objetivo evaluar la estabilidad de la Furosemida en mezcla intravenosa con NaCl 0,9%, el cual se realizó en los laboratorios de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de octubre del 2013 a abril de 2014. Se usó ampollas de Furosemida de 20 mg/2 ml que se mezclaron con un litro de solución de NaCl 0,9% en un volutrol y se expuso a condiciones que se asemejaran a las hospitalarias. Para la evaluación de la estabilidad se cuantificó cada hora, durante 12 horas por Cromatografía Líquida de Alta Performance. Previamente se validó la técnica de cuantificación de la Furosemida. Se identificó la Furosemida con un tiempo de retención de 18,5 minutos. De la cuantificación de Furosemida, se obtuvo una curva de calibración del Área Bajo la Curva en función de la concentración de Furosemida, tiene un coeficiente de correlación de Pearson de 0,999 que estadísticamente significativa ($p < 0,05$); lo que cumple con el test de linealidad y los valores de porcentaje de coeficiente de variación presentan valores por debajo de 10% y muy cercanos a cero, con lo que se demostró la precisión. Se evaluó la estabilidad de la Furosemida en mezcla intravenosa con NaCl 0,9% para una reacción de orden cero, con una pendiente de -0,8915 y una intersección en el eje de las ordenadas de 99,87. El coeficiente de correlación de Pearson (r) es -0,988 y es estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Se concluye que el tiempo de vida útil de la Furosemida en mezcla intravenosa con NaCl 0,9% es de 11,22 horas.

Palabras clave: Estabilidad, Furosemida, mezcla intravenosa.

I. INTRODUCCIÓN

La Furosemida es un derivado, del ácido antranílico; el ácido etacrínico del ácido arilacético. Es un diurético de alta eficacia, o llamados también diuréticos del asa, actúan inhibiendo la reabsorción tubular del Na^+ y Cl^+ , en el segmento medular y cortical de la rama ascendente gruesa del asa de Henle. La acción se relaciona con una inhibición de la enzima Na-KATPasa El efecto diurético es usualmente muy intenso. Su uso terapéutico se da en el síndrome edematoso, insuficiencia cardíaca aguda, edema agudo de pulmón, insuficiencia renal, hipercalcemia sintomática y crisis o emergencias hipertensivas.¹

En casos de edema las dosis iniciales son de 20 a 40 mg (1-2 ampollas) administrada en simple dosis por vía i.v. o i.m. a adultos y jóvenes a partir de 15 años de edad. La dosis intravenosa debe administrarse lentamente de 1 a 2 ml por minuto. Si el efecto diurético de esta dosis no es satisfactorio, podrá aumentarse la misma a razón de 20 mg (1 ampolla) cada dos horas, hasta que se alcance el efecto deseado. La dosis así obtenida, se administra entonces una o dos veces al día.

En casos de edema agudo de pulmón, se comienza con una dosis inicial de 40 mg de Furosemida (2 ampollas) administrada por vía i.v. (1 a 2 minutos). De requerirlo el estado del paciente y si la respuesta no ha sido satisfactoria en una hora la dosis puede ser aumentada a 80 mg inyectada lentamente I.V.²

La práctica de mezclar medicamentos incluyéndolos en las soluciones intravenosas de gran volumen se ha generalizado en el hospital debido, principalmente, a que evita molestias adicionales al paciente. La preparación de una mezcla intravenosa implica modificar las características iniciales de sus componentes, es decir, de la solución que se usa como vehículo y de los aditivos.³

Podemos agregar que también, que a nivel hospitalario se usa la Furosemida en ampollas de 20 mg/2 ml para edema por insuficiencia cardíaca y diabetes, hasta

20 ampollas durante 3 a 4 días, eso dependiendo de cada paciente. Estas ampollas son incorporadas en 100 ml NaCl al 0,9% en un volutrol, el cual se administra a razón de 20 gotas por minuto. Asimismo, mencionar que la Furosemida es un fármaco fotosensible.

Por los motivos expuestos, se planteó el presente trabajo de investigación teniendo en cuenta los siguientes objetivos:

Objetivo general:

Determinar la estabilidad de la Furosemida en ampolla de 20 mg/2 ml en mezclas para administración intravenosa.

Objetivos específicos:

- Realizar la identificación y valoración de la Furosemida ampolla de 20 mg/2 ml.
- Evaluar la estabilidad de la Furosemida ampolla de 20 mg/2 ml en mezclas para administración intravenosa en función del tiempo.
- Establecer el tiempo de vida útil de la Furosemida en ampolla de 20 mg/2 ml en mezclas para administración intravenosa.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes.

El seguimiento de la terapia con medicamentos durante 30 días en un hospital reveló que más del 30% de los pacientes de cirugía y más del 48% de los de medicina recibieron terapia intravenosa durante 24 horas. De estos, más del 20% de los primeros y del 30% de los segundos estaban sometidos a fluidoterapia. Asimismo, el 9% de los pacientes de cirugía y 8% de los de medicina recibían soluciones intravenosas de gran volumen a las que se les había agregado algún medicamento. Otros estudios hacen subir a 60% el número de pacientes hospitalizados que son sometidos a terapia intravenosa.³

En la Universidad de Sevilla, se realizó el desarrollo, caracterización y estudio de estabilidad de una solución de Furosemida 2 mg/ml para su empleo en formulación magistral. Concluyeron que cuando se desarrolla una nueva formulación es importante tener tanta información como sea posible del producto con el fin de ser capaz de prever los posibles problemas de estabilidad, más cuando se trata de medicamentos para uso pediátrico.⁴

Estos problemas se detectan a través de la práctica clínica diaria, por lo que los profesionales sanitarios somos, en estos casos, quienes debemos alertar de las posibles deficiencias, para garantizar que queden cubiertas las necesidades terapéuticas de todos los pacientes de la forma más racional posible.

La falta de presentaciones adaptadas a las necesidades de los niños conlleva la elaboración de fórmulas magistrales y la dilución de fármacos, fuentes de posibles errores de preparación y administración.

En este sentido los resultados obtenidos en este estudio concluyen la estabilidad de la formulación de Furosemida para 60 días.⁴

Bedmar *et al.*⁵, investigaron la degradación hidrolítica de Furosemida en formas farmacéuticas de administración oral. Para ello usaron en su formulación alcohol,

glicerina, propilparabeno, sorbitol e hidróxido de sodio. El método empleado fue HPLC, usando como fase móvil Acetonitrilo:H₂O (78:22).

Entre sus conclusiones, mencionan que la evolución en el tiempo de ensayo del producto que se estudia en comparación con otras formas líquidas ensayadas, es idéntica al inyectable comercial estabilizándose a partir del décimo día. Las cantidades absolutas de Furosemida, ponen de manifiesto que la degradación de las muestras líquidas envejecidas siguen el orden: Inyección comercial menor a inyectable reformulado y este menor a la solución oral.⁵

Valencia *et al.*⁶ investigaron la fototoxicidad de medicamentos sulfas y su reactividad frente al oxígeno molecular singulete. En este trabajo se presentan los avances en referencia a las características de reactividad frente a especies electrofílicas, como el oxígeno singulete de la acetazolamida, evaluadas a través de estudios teóricos, con la determinación de índices de Fukui (DFT), a través del cálculo de las cargas de Mulliken. Paralelamente, también se abordó el estudio de los mapas de potencial electrostático y de algunos parámetros relacionados con la teoría de átomos en moléculas.

En el análisis de los índices de reactividad de Fukui, se observa la tendencia a reaccionar con electrófilos por parte del azufre dentro del anillo, orientando la interacción entre Acetazolamida y oxígeno excitado a privilegiar la formación de un intermediario polar. Por otra parte, el estudio de la topología molecular a través de las superficies de isopotencial electrostático, señala otros sitios reactivos frente a los electrofilos, incluyendo los nitrógenos del anillo, los cuales pueden llevar a una tendencia a una ciclo adición concertada.⁶

Por ejemplo, la fototoxicidad de la Furosemida ha sido evaluada in vivo, observando la reactividad con el oxígeno molecular singulete y radicales libres en metanol. En soluciones libres de oxígeno, en metanol y solución acuosa de metanol al 25%, se producen iones cloro e hidrógeno con un rendimiento cuántico $\phi_{rxn} = 0,40 \pm 0,08$. Sin embargo, la Acetazolamida es un ineficiente fotosensibilizador del oxígeno excitado, con rendimientos cuánticos del orden de 0,0056; 0,097; 0,0015 en Metanol, Etanol y Acetonitrilo respectivamente, pero presenta una interesante acción antioxidante molecular, predominando el apagamiento de esta especie excitada por interacciones de tipo físico, con constante del orden de $1E7 \text{ M}^{-1}\text{S}^{-1}$ en solvente polares como etanol y polares apróticos como el Acetonitrilo y mostrando una baja reactividad química frente al oxígeno excitado.⁶

2.2. Aspectos químicos

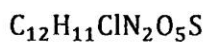
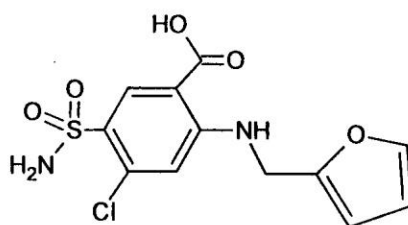


Figura 1. La Furosemida. Ácido benzoico, 5-(aminosulfonil)-4-cloro-2-[2-furailmetil)amino]-4-cloro-N-furfuril-5-ácido sulfamoil antranílico, peso molecular es 330,75 g/mol.^{7,8}

a) Aspecto físico

Polvo cristalino blanco o casi blanco.

Punto de fusión.

Funde a 210 °C con descomposición.^{7,8}

b) Propiedades estructurales

- Solubilidad

Prácticamente insoluble en agua; bastante soluble en etanol; fácilmente soluble en Acetona, en Dimetilformamida y en soluciones de hidróxidos alcalinos; muy poco soluble en cloroformo; poco soluble en Éter; soluble en Metanol.^{7,9}

- Estabilidad

El término estabilidad abarca tres aspectos: físico, químico y biofarmacéutico. El primero está relacionado con alteración en los excipientes afectando así a la estética provocando rechazo por parte del usuario; el segundo se relaciona con alteración tanto de principios activos como de los excipientes dando lugar a una disminución de la eficacia terapéutica así como a la aparición de productos de degradación potencialmente tóxicos, por último el aspecto biofarmacéutico produce modificación en la biodisponibilidad del fármaco originándose desde la pérdida de eficacia hasta la aparición de efectos tóxicos.⁴

La estabilidad de la Furosemida en formas farmacéuticas líquidas se ve afectada por la luz mostrando marcada inestabilidad tanto química (fotólisis) como física (alteración del color).

Las soluciones inyectables de Furosemida son alcalinas y no deben mezclarse o diluirse con las inyecciones de glucosa u otras soluciones ácidas. Se ha descrito que la inyección de Furosemida es visualmente incompatible con las inyecciones

de hidrocloreto de diltiazem, hidrocloreto de dobutamina, hidrocloreto de dopamina, hidrocloreto de labetalol, hidrocloreto de midazolam, lactato de milrinona, hidrocloreto de nicardipino y bromuro de vecuronio. También se han observado incompatibilidades con soluciones de nutrición parenteral, con besilato de cisatracurio, y con levofloxacino.⁴

- Conservación

Conservar a una temperatura de 25 °C. El margen de variabilidad permitido es de 15 a 30 °C. Proteger de la luz.⁴

2.3. Mecanismo de degradación de la Furosemida

Para el caso específico de la Furosemida, Zanocco *et al.*, plantean un mecanismo de fotodegradación, tal como se muestra en la Figura 2, diferente al presentado por Moore y Sithipitaks, reportando un rendimiento cuántico en la producción de oxígeno molecular singulete por la Furosemida de 0,047 y 0,078 en Acetonitrilo y Benceno, respectivamente.

También señalan una eficiente reactividad total k_T (que incluye las interacciones químicas k_R y físicas k_q) entre la Furosemida y el oxígeno molecular singulete en un conjunto amplio de solventes, donde puede resaltarse que el proceso físico y químico son comparables en solventes como Metanol y Benceno, con valores de k_R $(1,04 \pm 0,05) \times 10^7$ y $(1,06 \pm 0,1) \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ S}^{-1}$, versus k_T de $(1,16 \pm 0,06) \times 10^7$ y $(1,67 \pm 0,08) \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ S}^{-1}$, respectivamente. Se propone que la interacción entre el O_2 (Δ_g) y la Furosemida en solventes próticos y alcoholes alifáticos se presenta a través de un complejo de carga en el que interviene el nitrógeno de grupo amino secundario, con posterior generación de dos fotoproductos, mientras que en solventes apróticos se favorece la reacción desde el segmento furano con una ciclo adición [2 + 4] típica de O_2 (Δ_g), generando un butenoide y una imina.¹⁰

2.4. Estabilidad de mezclas para administración intravenosa

Se ha señalado que la actitud del farmacéutico, de la misma manera que la de todos los integrantes del equipo de salud, debe ser la de procurar que se realice una utilización racional y apropiada de los medicamentos. En el cumplimiento de estos propósitos, es necesario que el farmacéutico aporte todas sus potencialidades profesionales, científicas y técnicas.³

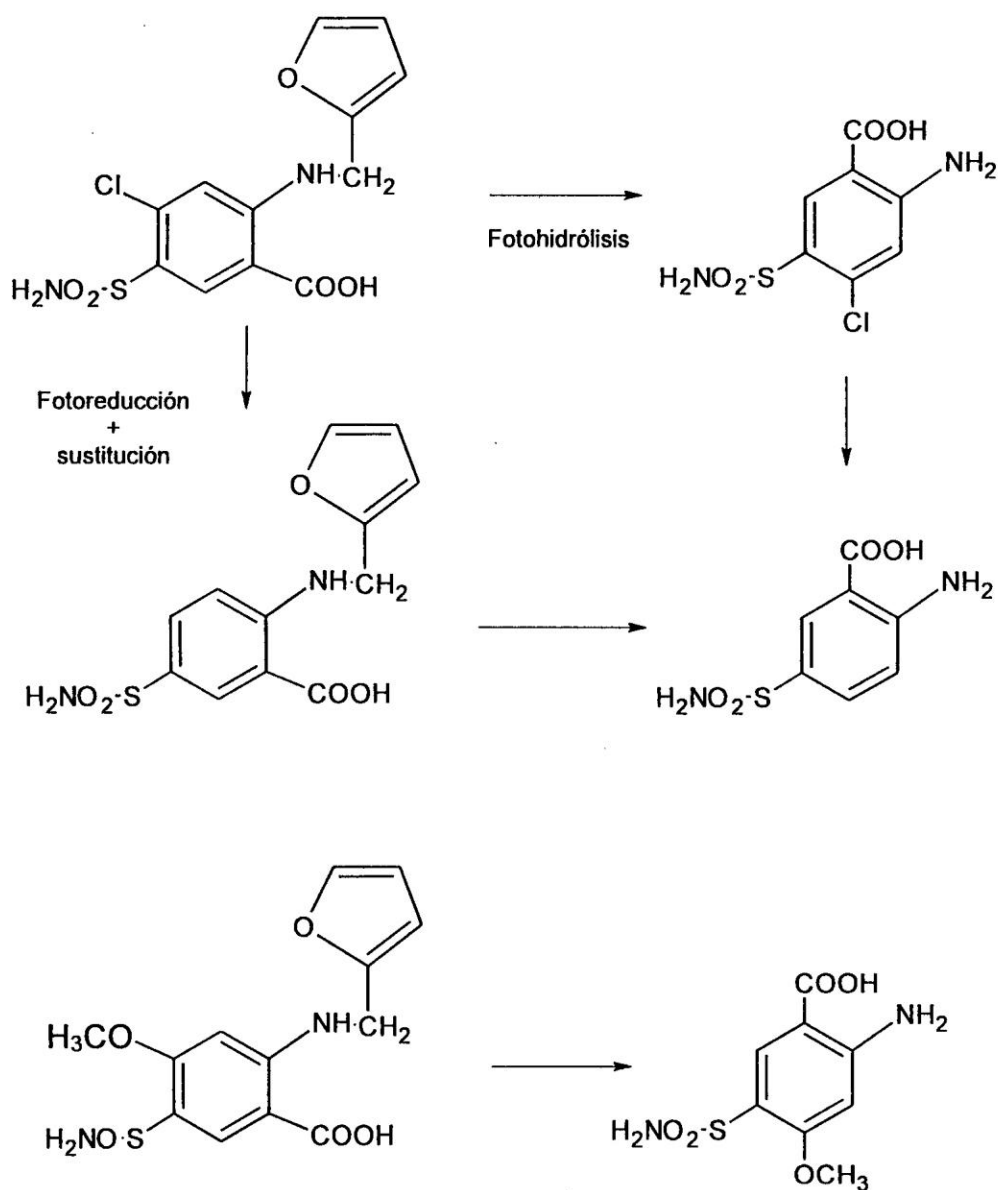


Figura 2. Mecanismo de fotodegradación de la Furosemda en metanol (anaeróbico).¹⁰

La administración de medicamentos por vía intravenosa exige máxima atención, ya que se trata de la introducción de sustancias en forma directa al medio interno, sin ninguna barrera. En estas circunstancias, cualquier error adquiere consecuencias críticas.³

La terapia intravenosa ha alcanzado una importancia considerable; alrededor del 40% de los medicamentos incluidos en las guías farmacoterapéuticas son susceptibles de administración intravenosa.

Es importante optimizar las técnicas de administración de medicamentos en hospitales y, especialmente, de aquéllos de administración intravenosa.

La práctica de mezclar medicamentos incluyéndolos en las soluciones intravenosas de gran volumen se ha generalizado en los hospitales debidos, principalmente, a que evita molestias adicionales al paciente.

El empleo de mezclas intravenosas genera una gran cantidad de problemas, cuya resolución debe considerarse dentro del ámbito de acción del farmacéutico de hospital y plantea a éste importantes desafíos profesionales. Por otro lado, la preocupación por parte del farmacéutico de estas materias constituye una oportunidad de acercamiento al equipo de salud y puede significar una puerta de ingreso o una posibilidad de ampliar sus roles clínicos. Existe la tendencia a efectuar la preparación de estas mezclas bajo normas y condiciones especiales, lo que ha llevado a la creación de unidades centralizadas de mezclas en muchos hospitales.³

La preparación de una mezcla intravenosa implica modificar las características iniciales de sus componentes, es decir, de la solución que se usa como vehículo y de los aditivos.

Es una responsabilidad profesional del farmacéutico establecer en qué medida se alteran las características de estabilidad de los medicamentos componentes de la mezcla.

Los vehículos más frecuentemente utilizados para estos fines son las soluciones intravenosas de gran volumen y, entre ellas, generalmente se prefiere las de Cloruro de sodio al 0,9%, Glucosa al 5% y suero glucosalino. Se consideran poco apropiadas las soluciones de dextrano, manitol, aminoácidos y de lípidos, ya que presentan muchas incompatibilidades. Sin embargo, a menudo se deben emplear cuando, por razones terapéuticas, no existe otra alternativa.

Cuando se trata de una mezcla para la administración intravenosa, el concepto de estabilidad se entiende en términos de garantizar que, durante el tiempo que transcurre desde su preparación hasta que finaliza la administración al paciente, la solución conserve íntegra su actividad terapéutica. En general se acepta cierta tolerancia, existiendo consenso en que esta pérdida de actividad terapéutica no debe ser mayor del 10% con respecto al valor inicial, salvo que el producto de degradación sea tóxico.³

Son varias las reacciones de degradación que pueden experimentar los medicamentos en solución; sin embargo, las que se presentan con mayor frecuencia en las mezclas intravenosas son hidrólisis, oxidación, fotólisis y racemización³.

2.4.1. Cinética de la degradación de fármacos

La velocidad de una reacción química es proporcional al producto de las concentraciones molares de las especies reaccionantes, elevadas, cada una de ellas, a una potencia igual al número de moléculas que participan en la reacción. Por otra parte, se define como orden de la reacción la suma de los exponentes de los términos de concentración que aparecen en la ecuación de velocidad.^{7,11,12}

Las ecuaciones cinéticas características de procesos de órdenes dos, uno y cero son:

$$-\frac{dD}{dt} = k_2 D W \quad (1.1)$$

$$-\frac{dD}{dt} = k_1 D \quad (1.2)$$

$$-\frac{dD}{dt} = k_0 \quad (1.3)$$

$$k_0 = k_1 D = k_2 D W \quad (1.4)$$

La ecuación (1.1) representa una reacción de un medicamento (D) que en presencia de agua (W) experimenta una reacción hidrolítica, dando como resultado un producto. La velocidad de degradación de esta reacción puede expresarse en la ecuación (1.2), en la que k_2 es una constante de velocidad de segundo orden. Sin embargo, si la degradación se produce en medio acuoso, donde la concentración de agua permanece esencialmente constante ($[H_2O] = 55,5 \text{ M}$), la reacción puede considerarse como de primer orden, o más bien, de seudoprimer orden, o de primer orden aparente; pudiendo expresarse de acuerdo a la ecuación (1.3), en la que k_1 es la constante de velocidad de primer orden cinético. La ecuación (1.4) representa la velocidad de reacción cuando la concentración del fármaco en solución permanece constante, como puede ser la situación de un fármaco que se encuentra en suspensión. En este caso, la velocidad de reacción es independiente de la concentración y el proceso cinético es de orden cero, siendo k_0 la constante de velocidad. También cursan con cinética de orden cero reacciones que no dependen de la concentración sino de algún otro factor, como por ejemplo, las degradaciones fotolíticas.

Las ecuaciones que describen una reacción de primer orden son:

$$D = D_0 e^{-k_1 t}$$
$$\ln D = \ln D_0 - k_1 t$$
$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_1} = \frac{0,693}{k_1}$$

$$t_{90\%} = \frac{0,105}{k_1}$$

Las ecuaciones empleadas para determinar algunos parámetros útiles en estudios de estabilidad de fármacos, cinética de orden cero son:

$$D = D_0 - k_0 t$$

$$t_{1/2} = \frac{0,5 D_0}{k_0}$$

$$t_{90\%} = \frac{0,1 D_0}{k_0}$$

La mayor parte de las reacciones degradativas que experimentan los medicamentos ocurren conforme a procesos cinéticos de orden cero y uno. Las expresiones se emplean para describir la concentración de medicamento [D] a cualquier tiempo t , la denominada vida media $t_{1/2}$, tiempo necesario para que la concentración disminuya a la mitad y el denominado $T_{10\%}$ o $t_{90\%}$ que es el tiempo que demora un producto en perder el 10% de su actividad inicial.¹¹

2.4.2. Efecto de algunos factores físico químicos en la estabilidad de los fármacos en las mezclas intravenosas

La estabilidad de los medicamentos que se administran disueltos en soluciones intravenosas de gran volumen puede verse afectada por diferentes factores. A continuación se mencionan los más importantes.³

a) Naturaleza del solvente

El solvente en que se efectúa la disolución tiene especial importancia. En algunos casos puede acelerar la degradación, en otros disminuirla y también puede no tener influencia en la velocidad del proceso.³

b) Efecto del pH

Muchas reacciones de degradación, especialmente hidrolíticas, son catalizadas específicamente por iones H^+ u OH^- . También puede presentarse catálisis general debido al efecto producido por los iones diferentes de los hidrogeniones u oxhidrilos, provenientes de las moléculas de sustancia que se emplean como agentes tamponantes u otros aditivos en las soluciones.³

Si la solución aditiva no contiene agentes tamponantes, la mezcla intravenosa tendrá un pH final que se aproxima al de la que se utiliza como solvente. Las más comúnmente utilizadas presentan valores de pH que varían de 3,5 aproximadamente para las soluciones de levulosa y de glucosa; 6,5 para el cloruro de sodio y de 8 a 8,5 para la de bicarbonato 1 M.³

Distinta puede ser la situación de un aditivo tamponado. En este caso, dependiendo de la concentración y fuerza tamponante, pueden producirse cambios importantes en el pH de la solución empleada como solvente.

En todo caso, el pH final de la mezcla intravenosa tiene mucha importancia debido a que la velocidad de reacción se modifica exponencialmente con la variación de la concentración de hidrogeniones.¹¹

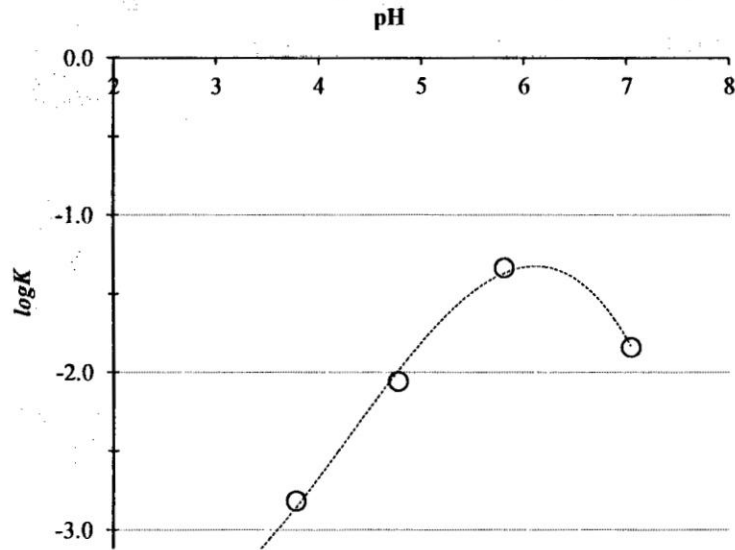


Figura 3. Representación de la variación de la constante de velocidad de reacción en función del pH.

En la -4.0 Figura 3, se presenta el efecto que ejerce el pH en la estabilidad de los medicamentos, la zona de menor pendiente, representa la zona de pH de mayor estabilidad.³

c. Efecto de la temperatura

La velocidad de muchas reacciones se acelera al aumentar la temperatura. La expresión de Arrhenius describe la variación de la constante de velocidad de degradación en la forma que se indica en la ecuación (1), en la que A es el denominado factor de frecuencia, que está relacionado con el número de colisiones y un factor de probabilidad estérico de que se produzca choque entre las especies reaccionantes. E_a es la energía de activación, R es la constante de los gases y T es la temperatura absoluta.

La ecuación (2) es la expresión logarítmica de la ecuación de Arrhenius y la ecuación (5) se obtiene al restar de esta ecuación a diferentes temperaturas.

Esta última ecuación permite estimar la constante de velocidad de degradación de un fármaco a una temperatura determinada si se conoce E_a y la otra temperatura.

La expresión matemática puede emplearse utilizando directamente T_{10} .⁹

$$k = A \cdot e^{-E_a / RT} \quad (1)$$

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{RT} \quad (2)$$

$$\ln \frac{k_2}{k_1} = \frac{E_a}{R} \frac{T_2 - T_1}{T_1 \cdot T_2} \quad (3)$$

En la Figura 4, se presenta la ecuación de Arrhenius del efecto de la temperatura en la estabilidad de los medicamentos.³

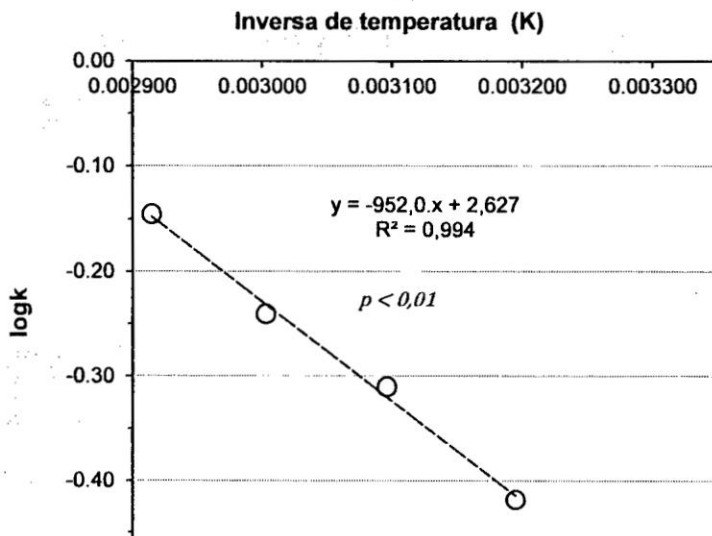


Figura 4. Ploteo de Arrhenius de la variación de las constantes de velocidad de reacción en función de la temperatura estabilidad.⁷

d. Efecto de la luz

Una cantidad importante de medicamentos experimentan reacciones de fotólisis. Muchas veces el resultado de la fotodescomposición es una reacción de oxidación. En este caso la luz viene a ser la fuerza que gatilla la descomposición, transfiriendo la energía necesaria. La energía E transferida por una radiación se expresa en términos de la ecuación.⁷

$$E = hv = h \cdot \frac{c}{\lambda}$$

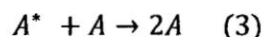
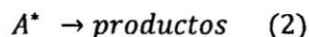
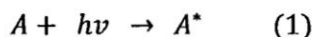
Los factores más importantes de la degradación fotolítica son la intensidad de luz y su longitud de onda. El fenómeno es independiente de la temperatura.

La cinética de los procesos fotolíticos es muy compleja. La medida preventiva más importante es evitar la exposición de los productos a la luz.

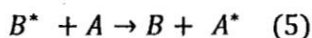
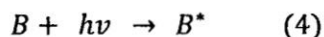
Las reacciones de degradación pueden iniciarse o potenciarse por la presencia de luz, especialmente por radiaciones de onda corta (UV > visible > IR). Fármacos especialmente sensibles a la acción son las benzodiazepinas, catecolaminas, corticoesteroides, fenotiazinas, sulfamidas, tetraciclinas. En consecuencia, no pueden ser "esterilizados" mediante radiaciones ionizantes. Pueden evitarse mediante un determinado acondicionamiento del producto en vidrio actínico de color ámbar ó blíster de aluminio.^{7,11}

En la fotólisis, la luz (hv) es absorbida por la solución, y activa a una especie. (hv) representa a un quantum de luz, donde h es la constante de Planck's ($h = 6,626 \times 10^{-27}$ erg.seg) y ν (en unidades de seg^{-1}) es la frecuencia de la luz. La especie activa se vuelve en este estado por cualquiera de las dos maneras:

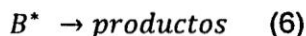
- (a) Emisión de luz (de diferentes frecuencias ν). Esto es referida a la fluorescencia y la fosforescencia, o
- (b) Puede causar la activación de la especie a descomponer, en este caso se trata de fotólisis. La secuencia más simple en fotólisis.



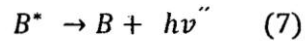
En un momento un segundo componente del sistema, B, puede preferentemente absorber la luz, en este caso, la fotosensibilización puede ocurrir:



Si solamente la ecuación (4) predomina, da:



ó



Es obvio que la fotólisis es una situación de estrés, para productos en solución, los ensayos deben ser realizados bajo protección y no protegidos, y realizar la elucidación del mecanismo cinético y la velocidad de reacción, los ensayos se realizarán también en el empaque final.¹¹

e. Incompatibilidades

Es posible considerar, aún a priori, que la práctica de efectuar mezclas intravenosas puede conducir a la ocurrencia de numerosas incompatibilidades, las que se producen por alteraciones de las características fisicoquímicas de las soluciones.

Una incompatibilidad se ha definido como el fenómeno fisicoquímico responsable de que al mezclar un medicamento de administración intravenosa con otro o con una solución intravenosa de gran volumen, ocurra la formación de un nuevo producto inadecuado para la administración a un paciente. Las incompatibilidades se han clasificado en físicas, químicas y terapéuticas. La acción del farmacéutico en la detección y prevención de la ocurrencia de estas incompatibilidades puede ser fundamental. Su formación científica en los campos de la química, farmacología, toxicología y otras materias especializadas, lo capacitan para desempeñar un rol cada vez de mayor jerarquía en este campo, que ha adquirido extraordinaria importancia.^{3,13,14}

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Lugar del trabajo de investigación.

El presente trabajo de Investigación se realizó en los laboratorios de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de octubre de 2013 a abril de 2014.

3.2. Definición de la muestra

3.2.1. Muestra

Furosemida en ampollas de 20 mg/2 ml del Laboratorio GENFAR™

3.2.2. Tamaño Muestral

70 ampollas de Furosemida en ampollas de 20 mg/2 ml.

3.3. Diseño metodológico para la recolección de datos

3.3.1. Evaluación de la estabilidad

20 ampollas de Furosemida de 20 mg/2 ml, se mezclaron con 100 ml de solución de NaCl 0,9% en un volutrol y se expuso a condiciones hospitalarias de luz y forma de administración (Anexo 2). Cada hora, durante 12 horas, se cuantificó la Furosemida por Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC).

Previamente se validó la técnica de cuantificación de la Furosemida.¹⁵

Se regula el flujo de salida a razón de 3 gotas aproximadamente por minuto para obtener de 9 a 10 ml por hora.¹⁵

3.3.2. Cuantificación de Furosemida inyectable

a) Preparación del estándar

Preparación del estándar: preparar una solución stock de Furosemida USP de 20 mg/ml con fase móvil, a partir de ella preparar soluciones estándar de Furosemida de concentraciones 4,0; 2,0; 1,0 y 0,5 mg/ml, leer los estándares en HPLC inyectando 20 µl de muestra a 254 nm y construir la curva de calibración.⁷

b) Validación de procedimiento analítico

La validación del procedimiento analítico se realizó según la Farmacopea 35 y se evaluó: precisión y linealidad.^{15,16}

c) Valoración de Furosemida en mezclas intravenosas

La mezcla intravenosa se recepcionó en un vial para luego proceder a lectura en HPLC inyectando 20 µl de muestra, leer a 254 nm.^{15,16,17}

Condiciones cromatográficas

Columna: C18 5µm 120Å; 4,6 x 250 mm

Longitud de Onda: 254 nm

Volumen de Flujo: 1,5 ml/min

Volumen de Inyección: 20 µl

Fase móvil: Agua:THF:CH₃COOH (70:30:1)

Donde THF es el Tetrahidrofurano.

3.3.3 Tipo de investigación

La investigación es descriptiva, de diseño no experimental de tipo transeccional descriptivo.^{18, 19}

$$G_1 - - - - - O_1$$

Donde:

G₁: Grupo de ampolla de Furosemida 20 mg/2ml (cada grupo por 20 ampollas) en mezcla en un litro de NaCl 0,9%.

O₁: Tiempo de validez (T₉₀).

3.4. Análisis estadístico

Previamente se validó la cuantificación de Furosemida en ampollas de 20 mg/2ml, para los cual se calculó la precisión, exactitud y linealidad. Se elaboró la curva de calibración variación del área bajo la curva en función de la concentración para la cuantificación de Furosemida en ampollas de 20 mg/2ml por HPLC. Con la curva de calibración se calculó la concentración de Furosemida en NaCl 0,9% cada hora durante 12 horas, se calculó la media, desviación estándar, el coeficiente de variación y el intervalo de confianza de las concentraciones de Furosemida para cada grupo y el promedio. Se comprobó la linealidad de la variación de la concentración en función del tiempo y se calculó el tiempo de vida útil. Los resultados se presentarán en cuadros y figuras. El nivel de confianza usado fue al 95 %.^{9,16}

IV. RESULTADOS

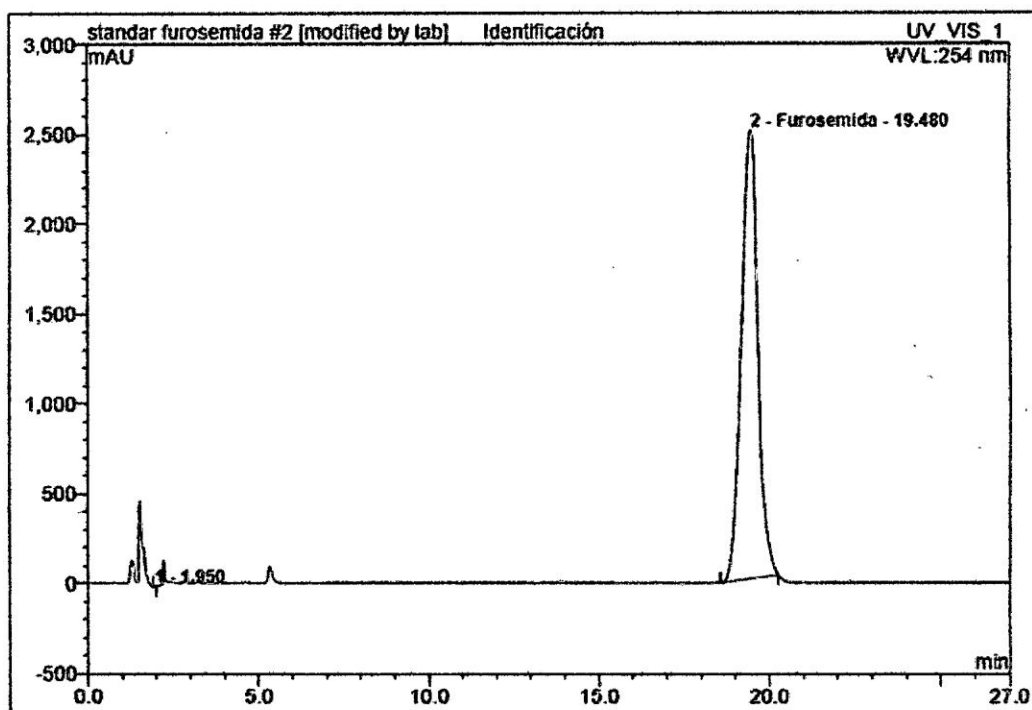


Figura 5. Área bajo la curva en función del tiempo para la identificación de la Furosemida por Cromatografía Líquida de Alta Performance, Ayacucho 2014

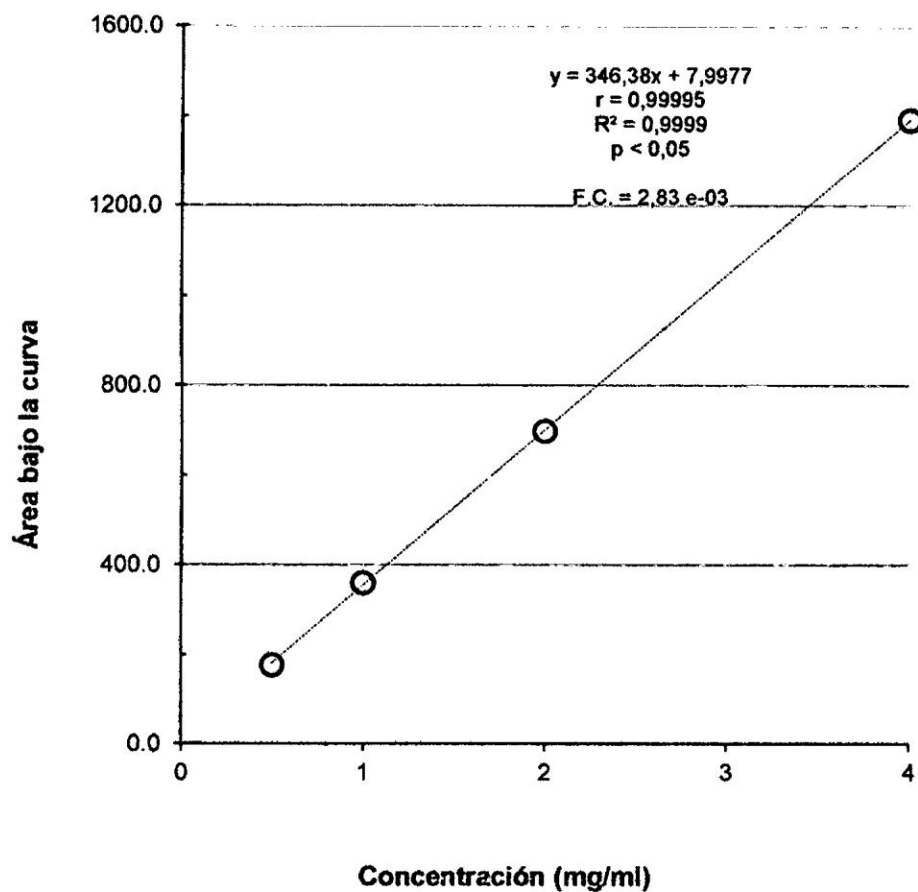


Figura 6. Área bajo la curva en función de la concentración para el test de linealidad de la cuantificación de la Furosemida por Cromatografía Líquida de Alta Performance, Ayacucho 2014.

Tabla 1. Área bajo la curva en función de la concentración de Furosemida para análisis de precisión de la cuantificación por Cromatografía Líquida de Alta Performance, Ayacucho 2014.

C (mg/ml)	Área bajo la curva						
	1	2	3	X	error estándar	S	% C.V.
0,5	178,8	175,8	177,2	177,3	3,8	1,55	0,872
1,0	360,9	359,5	360,5	360,3	1,8	0,71	0,198
2,0	699,0	699,0	698,1	698,7	1,3	0,53	0,075
4,0	1388,4	1398,1	1394,1	1393,5	12,0	4,84	0,347

Tabla 2. Área bajo la curva en función del tiempo para la cuantificación de la Furosemida en ampollas en mezcla intravenosa con NaCl 0,9%. Ayacucho 2014.

TIEMPO (hora)	Área bajo la curva			PROMEDIO
	1	2	3	
0	1348,28	1356,58	1366,83	1357,23
1	1334,53	1346,15	1356,53	1345,74
2	1312,51	1324,71	1334,05	1323,76
3	1301,89	1307,49	1317,49	1308,96
4	1293,12	1305,10	1314,13	1304,12
5	1290,14	1304,51	1304,51	1299,72
6	1282,31	1292,53	1293,50	1289,45
7	1274,86	1284,09	1288,86	1282,60
8	1263,13	1273,71	1275,13	1270,66
9	1237,45	1239,74	1248,41	1241,87
10	1222,32	1224,40	1238,01	1228,24
11	1206,51	1216,13	1226,13	1216,26
12	1201,58	1206,86	1219,56	1209,33

AUC: Área bajo la curva

1, 2, 3: Repeticiones

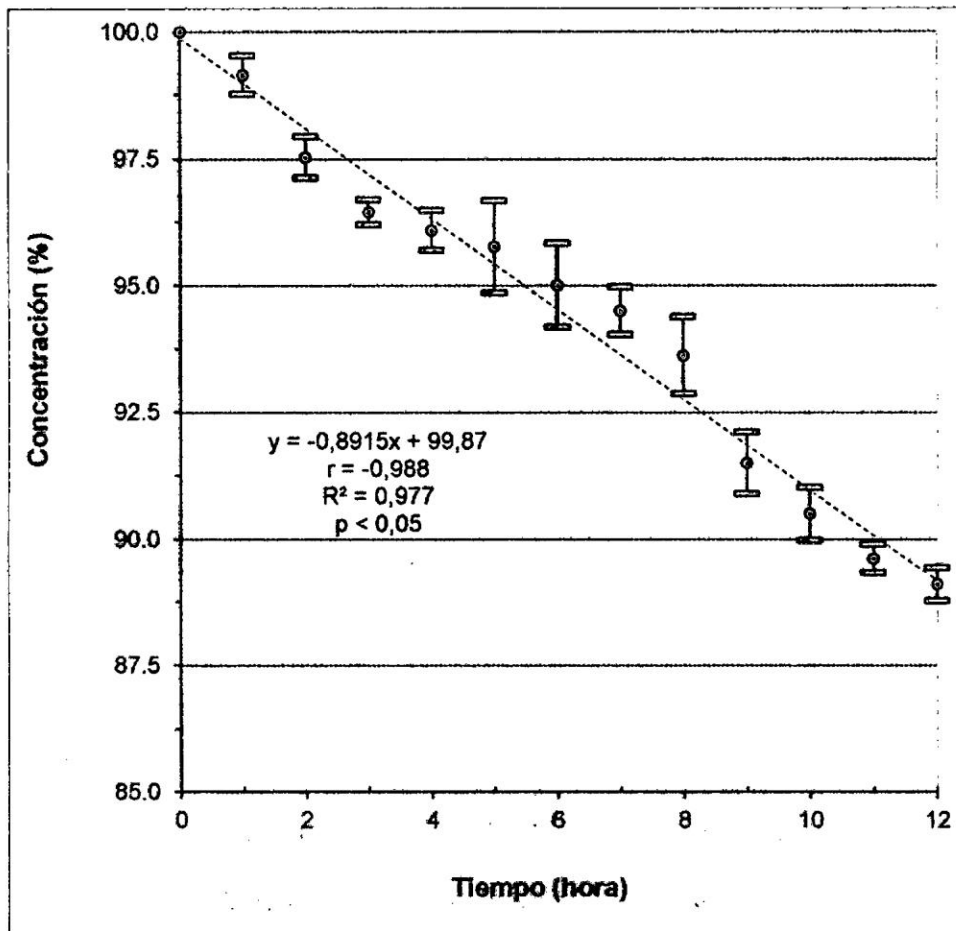


Figura 7. Concentración en función del tiempo para una ecuación de orden cero de la degradación de la Furosemida en mezcla intravenosa con NaCl 0,9%. Ayacucho 2014

Tabla 3. Datos cinéticos de la degradación de la Furosemida en ampollas en mezcla intravenosa con NaCl 0,9% para una reacción de orden cero. Ayacucho 2014

Parámetro	Valor
Pendiente (b)	-0,891
Intersección en el eje (a)	99,87
Coefficiente de correlación (r)	-0,988
Coefficiente de determinación (R^2)	0,977
Nivel de significancia	< 0,05
k_0	0,891
$t_{90\%}$	11,22 Horas

V. DISCUSIÓN

La Furosemida a nivel hospitalario es usada en mezclas intravenosas con NaCl 0,9%, para el tratamiento de diversas patologías y su tiempo de uso puede llegar hasta las quince horas dependiendo del flujo y patología, por lo que es susceptible de degradación y pérdida de su estabilidad y consecuente pérdida de su eficacia.

En el presente trabajo se evaluó la estabilidad de Furosemida ampolla de 20 mg/2ml en mezcla intravenosa con NaCl 0,9%, con la finalidad de determinar si dicha mezcla es estable o su degradación se encuentra dentro del rango establecido durante su uso en los pacientes. Para ello, se simuló condiciones hospitalarias en cuanto a luz y modo de uso. Para la evaluación, se procedió a preparar la mezcla intravenosa y cuantificar la concentración de Furosemida por Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC).¹⁷

Antes de realizar la cuantificación se procedió a realizar la identificación de la Furosemida por Cromatografía Líquida de Alta Performance, tal como se muestra en la Figura 5 que presenta su respectivo cromatograma con un tiempo de retención de 18,5 minutos.¹⁷

Para lograr cuantificar la Furosemida en la mezcla intravenosa (MIV), primero se procedió a validar la técnica analítica, que consistió en calcular la linealidad y precisión de la técnica. Tal es así, que en la Figura 6, se presenta la curva de calibración para la cuantificación de Furosemida, donde se observa la variación del Área Bajo la Curva (AUC) en función de la concentración del estándar de Furosemida, el cual tienen una variación proporcional, con un coeficiente de correlación de Pearson de 0,9999 que estadísticamente es significativa ($p < 0,05$); lo que cumple con el test de linealidad.¹⁶

La linealidad de un procedimiento analítico es su capacidad (dentro de un rango dado) para obtener resultados de ensayos que son directamente proporcionales a la concentración (cantidad) de analito en la muestra.^{11,16}

En la Tabla 1, se reportan los resultados del análisis de precisión de la cuantificación de la Furosemida por Cromatografía Líquida de Alta Performance, en el cual observamos que los promedios de AUC a las concentraciones de Furosemida de 0,5; 1,0; 2,0 y 4,0 mg/ml, presentan errores estándar óptimos, así como desviaciones estándares adecuados, lo que se confirma al calcular el porcentaje de coeficiente de variación de 0,872; 0,198; 0,075 y 0,347% respectivamente, valores por debajo de 10% y muy cercanos a cero.¹¹

La precisión de un procedimiento analítico expresa el grado de concordancia (grado de dispersión) entre una serie de medidas obtenidas a partir de muestreo múltiple de la misma muestra homogénea en las condiciones establecidas. La precisión de un procedimiento de análisis se expresa generalmente como es la varianza, desviación estándar o coeficiente de variación de una serie de medidas.^{7,11}

Sin bien es cierto, según la USP 35 NF 25¹⁵, menciona que para realizar la validación de una técnica analítica se debe evaluar los parámetros de precisión, exactitud, robustez y linealidad, sólo en el presente trabajo se calculó el test de linealidad y precisión, lo cual es un avance en el proceso de realización de cuantificaciones por Cromatografía Líquida de Alta Performance.

Una vez realizada la validación de la cuantificación de Furosemida se procedió a cuantificar la Furosemida ampollas de 20 mg/2 ml en mezcla con NaCl 0,9% cada hora durante 12 horas, que es el tiempo frecuente de uso de esta mezcla intravenosa. En la Tabla 2, se reportan los resultados de la cuantificación por Cromatografía Líquida de Alta Performance, cuyos reportes son el AUC, que resultad de la altura de pico detectada. La cuantificación se realizó por triplicado, que consistía en mezclar 20 ampollas de Furosemida 20 mg/2ml en un litro de NaCl 0,9% en un volutrol.

Para el cálculo de las concentraciones para cada hora y repetición, se multiplicó por el factor de calibración ($2,83 \times 10^{-3}$) de la variación del AUC en función de la concentración de Furosemida estándar. En la Figura 7, se presenta la variación de la concentración de Furosemida en mezcla intravenosa con NaCl 0,9% en función del tiempo, para una reacción de orden cero. Podemos mencionar que la concentración en cada hora para las tres repeticiones es homogénea, presentando poca dispersión, lo que se

observa en los intervalos de confianza calculados para cada hora (límite de confianza superior e inferior).

Calculando la ecuación de la recta para una reacción de orden cero, tenemos una pendiente de -0,8915 y una intersección en el eje de las ordenadas de 99,87. El coeficiente de correlación de Pearson (r) es -0,988, muy cercano a la unidad, y es estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Por tanto cumple las condiciones para una reacción de orden cero.^{7,11}

Una reacción de orden cero, implica que la velocidad de reacción es independiente de la concentración del fármaco en la mezclas intravenosas (MIV).⁵ Este tipo de reacciones se ve afectada por agentes diferentes a la concentración de las sustancias reaccionantes. Así, son reacciones de orden cero las reacciones fotoquímicas, la sorción del fármaco a las paredes del envase, la pérdida de agua por evaporación de los envases de cloruro de polivinilo.

Climente *et al*, menciona que las reacciones de primer orden, son las más frecuentes en las reacciones de degradación de MIV, aunque en ocasiones pueden encontrarse reacciones de orden cero, dos o incluso de orden fraccionario. Sin embargo, para los cálculos de estabilidad en MIV, en las que los cambios en la concentración nunca deben superar un 10%, la distinción entre órdenes de reacción es en la práctica poco importante. Esta aproximación es válida para la mayoría de los datos de caducidad de medicamentos aportados en la bibliografía, ya que usualmente están basados en cinéticas asumidas de orden cero o uno.³

En la Tabla 3, se reportan los datos cinéticos de la degradación de la Furosemida en ampollas en MIV con NaCl 0,9% para una ecuación de orden cero. Dicha reacción tiene una constante de velocidad de reacción de orden cero (k^0) igual 0,891. Lo más importante era determinar el tiempo 90% ($t_{90\%}$), que es el tiempo que transcurre para que se degrade el 10% del fármaco y quede como remante un 90%. El $t_{90\%}$ para este proceso de degradación de 11,22 horas.

Climente *et al*, refieren que el tiempo en el cual una MIV determinada alcanza el porcentaje de pérdida es definido como el *Período de validez* ($t_{90\%}$) desde el punto de vista de eficacia. Sin embargo, en el caso de que los productos de degradación sean tóxicos, debe primar el concepto de seguridad.³

La estabilidad de medicamentos en disoluciones estériles extemporáneas es un tema de interés general para el farmacéutico, por cuanto la acción terapéutica, así como la correcta utilización y más que son formas de dosificación que se realizan generalmente a nivel hospitalario. Su elaboración puede conllevar a cambios físico-químicos, respecto a los componente por separado (fármaco y vehículo) y se realiza sin ningún control farmacéutico.²⁰

La MIV de Furosemida con NaCl 0,9% es usada a nivel hospitalario hasta por 15 horas, dependiendo del flujo y patología determinada. De los resultados obtenidos vemos que el $t_{90\%}$ es de 11,22 horas, por lo cual no podría ser usados más allá de este tiempo, ya que estaría afectada su eficacia y posibilidad de aparición de productos de degradación tóxicos. Si bien es cierto, los resultados no son concluyentes, pero nos llevan a reflexionar sobre estas situaciones ya que la Furosemida no es el único medicamento usado en MIV a nivel hospitalario y que debería tener un control adecuado por parte del profesional Químico Farmacéutico.

Para poder entender que factor estaría involucrado en este proceso de degradación podemos mencionar que la luz y otras radiaciones promueven la etapa de inicio de una reacción de oxidación, mediante la formación de radicales libres, o bien la hidrólisis, es sin duda alta por cuanto que además el fármaco está en disolución. Un fármaco fotosensible, expuesto a la luz, se descompone independientemente a la temperatura, dado que los factores que inciden sobre la velocidad de fotodescomposición son la intensidad de la luz y la longitud de onda, esto es cantidad y tipo de radiación. La más perjudicial es la longitud de onda UV (200 – 240 nm).^{3,7}

Las lámparas incandescentes emiten sólo luz visible, mientras que las lámparas de fluorescentes (muy comunes en los hospitales) emiten algo de luz UV, además del visible. Por otra parte, la luz solar es una mezcla de varia radiaciones presentando UV, VIS y algo de IR. De cualquier forma la luz solar directa no suele alcanzar de forma significativa a la MIV en un hospital.³ Como recomendación, en cualquier caso, mantener la óptima conservación de un medicamento fotosensible, como la Furosemida, al realizar una MIV y se debe proteger de la luz hacia el envase.

VI. CONCLUSIONES

1. La Furosemida ampollas de 20 mg/2 ml en mezcla para administración intravenosa con NaCl 0,9% es estable por 11,22 horas.
2. Se identificó y cuantificó la Furosemida estándar y ampollas de 20 mg/2 ml con un tiempo de retención 18,5 minutos. La curva de calibración del Área Bajo la Curva en función de la concentración de Furosemida, tuvo un coeficiente de correlación de Pearson de 0,999 que estadísticamente fue significativa ($p < 0,05$); lo que cumple con el test de linealidad y los valores de porcentaje de coeficiente de variación que presentan valores por debajo de 10% y muy cercanos a cero, con lo que se demostró la precisión.
3. La estabilidad de la Furosemida en mezcla intravenosa con NaCl 0,9% en función del tiempo se evaluó para una reacción de orden cero, con una pendiente de -0,8915 y una intersección en el eje de las ordenadas de 99,87. El coeficiente de correlación de Pearson (r) es -0,988 y es estadísticamente significativa ($p < 0,05$).
4. El tiempo de vida útil de la Furosemida ampollas de 20 mg/2 ml en mezcla intravenosa con NaCl 0,9% fue de 11,22 horas y presenta una constante de velocidad de reacción de orden cero (k^0) igual 0,891..

VII.RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios de estabilidad de otros medicamentos de mezcla intravenosa utilizados a nivel hospitalario.
2. Realizar estudios de estabilidad acelerados para la Furosemida en mezcla intravenosa con NaCl 0,9%.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Malgor, L.A.; Valsecia, M. Farmacología Médica. 2º ed. Vol. 1. Soporte electrónico disponible en: <http://med.unne.edu.ar/farmaco.html>; 2000.
2. Flores, J.; Armijo, J.A.; Mediavilla, A. Farmacología Humana. 5ta ed. Masson- Salvat. España; 2008.
3. Arancibia A. Algunos conceptos de estabilidad de medicamentos y de farmacocinética aplicables a la administración de mezclas intravenosas. Acta Farm. 8(2): 127-39; 1989.
4. Instituto Tecnológico del Medicamentos Individualizado. Desarrollo, caracterización y estudio de estabilidad de una solución de Furosemida 2 mg/ml para su empleo en formulación magistral mezclas intravenosas; 2008.
5. Bermand C, Briz R, Farhat R, Cerezo A. Degradación hidrolítica de furosemide en formas farmacéuticas de administración oral. VI Congreso SEFIG y III Jornada TF; 2006.
6. Valencia C, Tobón E, Figueredo F, Henao D. Fototoxicidad de medicamentos sulfas y su reactividad frente al oxígeno molecular singulete. Rev Soc Quím Perú 74(4); 2008.
7. Carstense J. Drug Stability – Principles and Practices, 2da ed.: Marcel Dekker: INC. – USA; 1995.
8. Avendaño M. Introducción a la química farmacéutica; McGraw-Hill- Interamericana – España; 1997.
9. Genaro A. Remington Farmacia; 17ma ed.; Médica Panamericana – Argentina; Tomo I y II; 1987.
10. Castaño D. Fototoxicidad de Glibenclamida. Estudio cinético de la fotoestabilidad y rendimiento cuántico en la generación del oxígeno molecular singulete, $O_2 (^1\Delta g)$. Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Medellín. 2011
11. Aronés M. Teoría y cálculos de cinética y estabilidad de medicamentos. UNSCH; 2009.
12. Yarlequé J. Aronés, M. Cinética y estabilidad de medicamentos: Solucionario de Problemas; UNSCH - Ayacucho. 2001
13. Aulton M. Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Editorial Elsevier Churshill Livingstone. Segunda Edición. Madrid España. 2003.

14. Trillo F. Tratado de farmacia galénica; Luzán S.A. – Madrid. 1993.
15. Farmacopea de los Estados Unidos de América. USP 35 NF 30. The United States Pharmacopeial Convention. Vol 2; 2012.
16. DIGEMID. Directiva Técnica de estabilidad de medicamentos. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - Ministerio de Salud; 2009.
17. Quattrocchi O, Abelaira S, Laba R. Introducción a la Cromatografía Líquida de Alta Performance. Aplicación y Práctica. Artes Gráficas Farro S.A. Buenos Aires. 1992.
18. Wayne D. Bioestadística: bases para el análisis de las ciencias de la salud; 3ra ed.; Limusa - México. 1991.
19. Hernández S, Baptista P, Hernández R. Metodología de Investigación. 4ta ed. Mc Graw-Hill: México; 2010.
20. Vila, J. Tecnología Farmacéutica; Síntesis Farmacia-España; Tomo I y II; 1997." Facultad de Medicina Humana de la Universidad de san Martín de Porres, Lima 2007

IX. ANEXOS

Anexo 1



Figura 8. Preparación de mezcla intravenosa de Furosemida con NaCl 0,9%.
Ayacucho 2014.

Anexo 2



Figura 9. Sistema de administración de mezcla intravenosa de Furosemida con NaCl 0,9%. Ayacucho 2014.

Anexo 3



Figura 10. Acondicionamiento del Cromatógrafo Líquido UHPLC DIONEX Ultimate 3000 para la cuantificación de Furosemida en mezcla intravenosa de Furosemida con NaCl 0,9%. Ayacucho 2014.

Anexo 4



Figura 11. Toma de muestra de mezcla intravenosa de Furosemida con NaCl 0,9%. Ayacucho 2014.

Anexo 5



Figura 12. Preparación de la muestra de mezcla intravenosa de Furosemda con NaCl 0,9% para cuantificación. Ayacucho 2014

Anexo 6

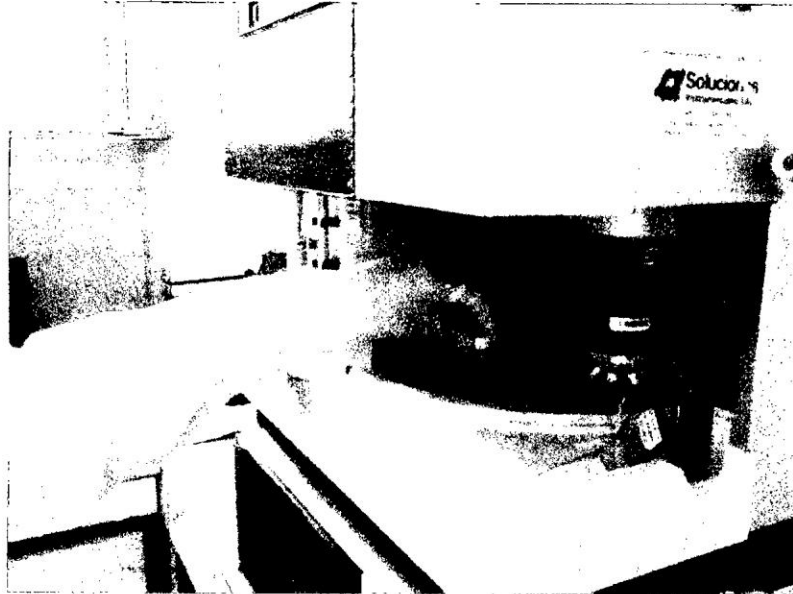


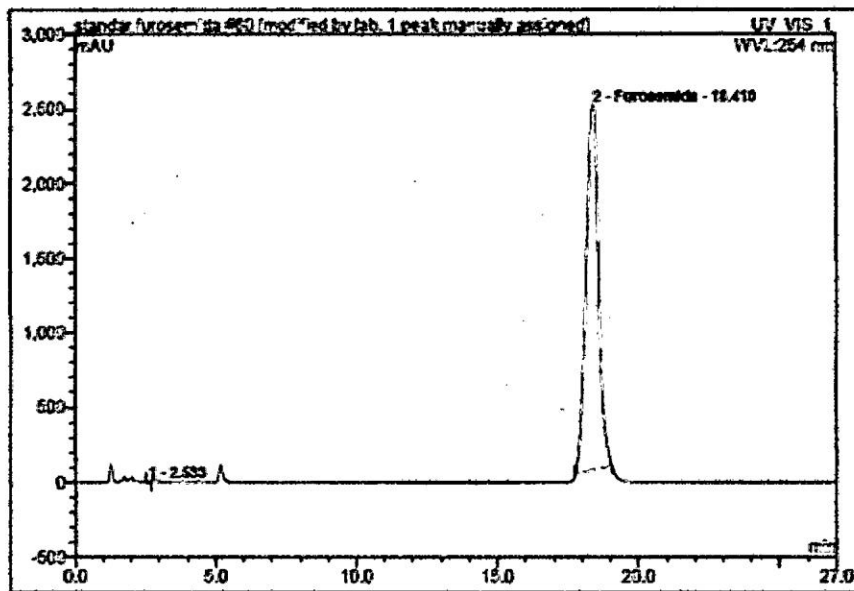
Figura 13. Cuantificación de Furosemida en la muestra de mezcla intravenosa con NaCl 0,9%. Ayacucho 2014.

Anexo 7

Operator:lab Timebase:HPLC_1 Sequence:standar furosemida

Page 1-1
8/5/2014 9:54 AM

60 MP T=9			
Sample Name:	MP T=9	Injection Volume:	20.0
Vial Number:	RC2	Channel:	UV_VIS_1
Sample Type:	unknown	Wavelength:	254.0
Control Program:	FUROSEMIDA	Bandwidth:	2
Quantif. Method:	FUROSEMIDA	Dilution Factor:	1.0000
Recording Time:	2/21/2014 17:36	Sample Weight:	1.0000
Run Time (min):	27.00	Sample Amount:	1.0000



No.	Ret.Time min	Peak Name	Height mAU	Area mAU*min	Ret.Area %	Amount	Type
1	2.53	n.a.	0.391	0.039	0.00	n.a.	SMB*
2	18.41	Furosemida	2444.645	1239.740	100.00	79.787	SMB**
Total:			2444.936	1239.779	100.00	79.787	

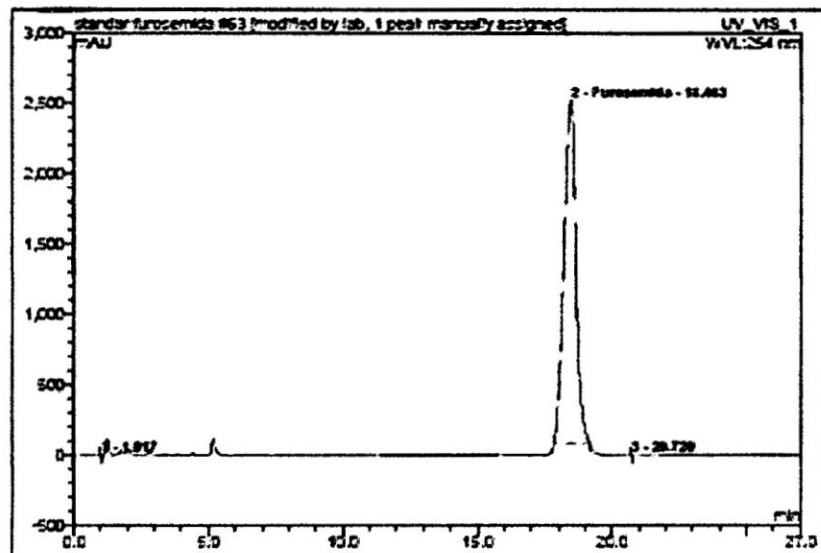
Figura 14. Cromatograma de la cuantificación de Furosemida en la muestra de mezcla intravenosa con NaCl 0,9% para el tiempo 09 horas. Ayacucho 2014.

Anexo 8

Operator:lab Timebase:HPLC_1 Sequence:standar furosemida

Page 1-1
6/5/2014 9:11 AM

63 MP T=12			
Sample Name:	MP T=12	Injection Volume:	20.0
Vial Number:	RCS	Channel:	UV_VIS_1
Sample Type:	unknown	Wavelength:	254.0
Control Program:	FUROSEMIDA	Bandwidth:	2
Quant. Method:	FUROSEMIDA	Dilution Factor:	1.0000
Recording Time:	2/21/2014 20:35	Sample Weight:	1.0000
Run Time (min):	27.00	Sample Amount:	1.0000



No.	Ret.Time min	Peak Name	Height mAU	Area mAU*min	Rel.Area %	Amount	Type
1	1.02	n.a.	0.001	0.000	0.00	n.a.	SMB
2	18.46	Furosemida	2441.784	1245.556	100.00	80.228	SMB**
3	20.72	n.a.	0.006	0.000	0.00	n.a.	SMB
Total:			2441.792	1245.557	100.00	80.228	

Figura 15. Cromatograma de la cuantificación de Furosemida en la muestra de mezcla intravenosa con NaCl 0,9% para el tiempo 12 horas. Ayacucho 2014.

Anexo 9
Matriz de consistencia

Título	Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Marco Teórico	Diseño metodológico
Estabilidad de la Furosemida en ampolla de 20 mg/2ml en mezclas para administración intravenosa, Ayacucho 2013.	¿Será estable la Furosemida en ampolla de 20 mg/2ml en mezclas para administración intravenosa?	<p>General Determinar la estabilidad de la Furosemida en ampolla de 20 mg/2ml en mezclas para administración intravenosa.</p> <p>Específicos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Realizar la identificación y valoración de la Furosemida ampolla de 20 mg/2ml. 2. Evaluar la estabilidad de la Furosemida ampolla de 20 mg/2ml en mezclas para administración intravenosa en función del tiempo. 3. Establecer el tiempo de vida útil de la de la Furosemida en ampolla de 20 mg/2ml en mezclas para administración intravenosa. 	La Furosemida en ampolla de 20 mg/2ml en mezclas para administración intravenosa es estable	<p>Variable dependiente Concentración Tiempo de vida útil Tiempo de vida media</p> <p>Variable independiente Tiempo</p>	La preparación de una mezcla intravenosa implica modificar las características iniciales de sus componentes, es decir, de la solución que se usa como vehículo y de los aditivos.	<p>Alcance de investigación: Descriptivo.</p> <p>Diseño de investigación: Transeccional descriptivo.</p> <p>Muestra: Furosemida en ampollas de 20 mg/2ml.</p> <p>Tamaño de muestra: 80 ampollas.</p> <p>Muestreo: No probabilístico.</p> <p>Análisis de datos: Se calculará la media, desviación estándar, el coeficiente de variación y el intervalo de confianza de las concentraciones de Furosemida en el tiempo, así como, del tiempo de vida media y vida útil. Los resultados se presentarán en cuadros y figuras. El nivel de confianza usado será al 95%</p>

Anexo 1. Certificado de identificación de la *Caesalpinia spinosa* "tara". Ayacucho -2014

Estabilidad de la Furosemida en ampolla de 20 mg/2 ml en mezclas para administración intravenosa, Ayacucho 2013.

Pamela Tipe de la Vega¹ y Marco Rolando Aronés Jara¹.
¹Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

RESUMEN

La Furosemida en ampollas de 20 mg/2 ml se usa a nivel hospitalario en edema por insuficiencia cardíaca y diabetes, hasta 20 ampollas durante 3 a 4 días, y se sabe que la Furosemida es fotosensible por lo cual presenta problemas de estabilidad. Por ello, el presente trabajo de investigación tuvo por objetivo evaluar la estabilidad de la Furosemida en mezcla intravenosa con NaCl 0,9%, el cual se realizó en los laboratorios de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de octubre del 2013 a abril de 2014. Se usó ampollas de Furosemida de 20 mg/2 ml que se mezclaron con un litro de solución de NaCl 0,9% en un volutrol y se expuso a condiciones que se asemejaron a las hospitalarias. Para la evaluación de la estabilidad se cuantificó cada hora, durante 12 horas por Cromatografía Líquida de Alta Performance. Previamente se validó la técnica de cuantificación de la Furosemida. Se identificó la Furosemida con un tiempo de retención de 18,5 minutos. De la cuantificación de Furosemida, se obtuvo una curva de calibración del Área Bajo la Curva) en función de la concentración de Furosemida, tiene un coeficiente de correlación de Pearson de 0,999 que estadísticamente significativa ($p < 0,05$); lo que cumple con el test de linealidad y los valores de porcentaje de coeficiente de variación presentan valores por debajo de 10% y muy cercanos a cero, con lo que se demostró la precisión. Se evaluó la estabilidad de la Furosemida en mezcla intravenosa con NaCl 0,9% para una reacción de orden cero, con una pendiente de -0,8915 y una intersección en el eje de las ordenadas de 99,87. El coeficiente de correlación de Pearson (r) es -0,988 y es estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Se concluye que el tiempo de vida útil de la Furosemida en mezcla intravenosa con NaCl 0,9% es de 11,22 horas.

Palabras clave: Estabilidad, Furosemida, mezcla intravenosa.

SUMMARY

Furosemide 20.mg/2.ml ampoules used in hospitals in edema due to heart failure and diabetes, up to 20 vials for 3-4 days and is known to Furosemide is photosensitive so has stability problems . Therefore, the present research was to evaluate the stability of intravenous furosemide mixed with NaCl 0.9 % , which was conducted in the laboratories of the Technical College of Pharmacy and Biochemistry, National University of San Cristobal de Huamanga , during the months of October 2013 to April 2014. Furosemide vials of 20.mg/2.ml who mixed with one liter of 0.9 % NaCl solution was used in volutrol and exposed to conditions that resembled a hospital . For stability evaluation was quantified every hour for 12 hours by High Performance Liquid Chromatography . Previously quantifying technique was validated Furosemide . Furosemide was identified with a retention time of 18.5 minutes . Furosemide quantification , a calibration curve was obtained from Area Under the Curve) depending on the concentration of Furosemide , have a Pearson correlation coefficient of 0.999 statistically significant ($p < 0.05$) ; which meets the linearity test values and percent coefficient of variation showed values below 10 % and very close to zero , so that the accuracy was demonstrated. Stability of intravenous furosemide mixed with NaCl 0.9 % for a zero-order reaction was evaluated with a slope of -0.8915 and an intercept on the axis of the ordinates of 99.87 . The Pearson correlation coefficient (r) is -0.988 and is statistically significant ($p < 0.05$) . It is concluded that the lifetime of intravenous furosemide mixed with NaCl 0.9 % is 11.22 hours .

Keywords : Stability , Furosemide , intravenous mixture.

INTRODUCCIÓN

La Furosemida es un derivado, del ácido antranílico; el ácido etacrínico del ácido arilacético. Es un diurético de alta eficacia, o llamados también diuréticos del asa, actúan inhibiendo la reabsorción tubular del Na^+ y Cl^- , en el segmento medular y cortical de la rama ascendente gruesa del asa de Henle. La acción se relaciona con una inhibición de la enzima Na-KATPasa. El efecto diurético es usualmente muy intenso. Su uso terapéutico se da en el síndrome edematoso, insuficiencia cardíaca aguda, edema agudo de pulmón, insuficiencia renal, hipercalcemia sintomática y crisis o emergencias hipertensivas¹.

En casos de edema las dosis iniciales son de 20 a 40 mg (1-2 ampollas) administrada en simple dosis por vía i.v. o i.m. a adultos y jóvenes a partir de 15 años de edad. La dosis intravenosa debe administrarse lentamente de 1 a 2 ml por minuto. Si el efecto diurético de esta dosis no es satisfactorio, podrá aumentarse la misma a razón de 20 mg (1 ampolla) cada dos horas, hasta que se alcance el efecto deseado. La dosis así obtenida, se administra entonces una o dos veces al día.

En casos de edema agudo de pulmón, se comienza con una dosis inicial de 40 mg de Furosemida (2 ampollas) administrada por vía i.v. (1 a 2 minutos). De requerirlo el estado del paciente y si la respuesta no ha sido satisfactoria en una hora la dosis puede ser aumentada a 80 mg inyectada lentamente I.V.².

La práctica de mezclar medicamentos incluyéndolos en las soluciones intravenosas de gran volumen se ha generalizado en el hospital debido, principalmente, a que evita molestias adicionales al paciente. La preparación de una mezcla intravenosa implica modificar las características iniciales de sus componentes, es decir, de la solución que se usa como vehículo y de los aditivos³.

Podemos agregar que también, que a nivel hospitalario se usa la Furosemida en ampollas de 20 mg/2 ml para edema por insuficiencia cardíaca y diabetes, hasta 20 ampollas durante 3 a 4 días, eso dependiendo de cada paciente. Estas ampollas son incorporadas en 100 ml NaCl al 0,9% en un volutrol, el cual se administra a razón de 20 gotas por minuto. Asimismo, mencionar que la Furosemida es un fármaco fotosensible.

Por los motivos expuestos, se planteó el presente trabajo de investigación teniendo en cuenta los siguientes objetivos:

Objetivo general

- Determinar la estabilidad de la Furosemida en ampolla de 20 mg/2ml en mezclas para administración intravenosa.

Objetivos específicos:

- Realizar la identificación y valoración de la Furosemida ampolla de 20 mg/2ml.
- Evaluar la estabilidad de la Furosemida ampolla de 20 mg/2ml en mezclas para administración intravenosa en función del tiempo.
- Establecer el tiempo de vida útil de la de la Furosemida en ampolla de 20 mg/2ml en mezclas para administración intravenosa.

MATERIALES Y MÉTODOS

Lugar del trabajo de investigación

El presente trabajo de Investigación se realizó en los laboratorios de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de octubre de 2013 a abril de 2014.

Muestra y sistema de muestreo

Muestra

Furosemida en ampollas de 20 mg/2 ml del Laboratorio GENFAR.

Tamaño muestral

70 ampollas de Furosemida en ampollas de 20 mg/2 ml.

Diseño metodológico y recolección de datos

Evaluación de la estabilidad

20 ampollas de Furosemida de 20 mg/2 ml, se mezclaron con 100 ml de solución de NaCl 0,9% en un volutrol y se expuso a condiciones hospitalarias de luz y forma de administración (Anexo 2). Cada hora, durante 12 horas, se cuantificó la Furosemida por Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC).

Previamente se validó la técnica de cuantificación de la Furosemida¹⁵.

Se regula el flujo de salida a razón de 3 gotas aproximadamente por minuto para obtener de 9 a 10 ml por hora¹⁵.

Cuantificación de Furosemida inyectable

Preparación del estándar

Preparación del estándar: preparar una solución stock de Furosemida USP de 20 mg/ml con fase móvil, a partir de ella preparar soluciones estándar de Furosemida de concentraciones 4,0; 2,0; 1,0 y 0,5 mg/ml,

leer los estándares en HPLC inyectando 20 µl de muestra a 254 nm y construir la curva de calibración⁷.

Validación de procedimiento analítico

La validación del procedimiento analítico se realizó según la Farmacopea 35 y se evaluó: precisión y linealidad^{15,16}.

Valoración de Furosemida en mezclas intravenosas

La mezcla intravenosa se recepcionó en un vial para luego proceder a lectura en HPLC inyectando 20 µl de muestra, leer a 254 nm^{15,16,17}.

Condiciones cromatográficas

Columna: C18 5µm 120Å; 4,6 x 250 mm

Longitud de Onda: 254 nm

Volumen de Flujo: 1,5 ml/min

Volumen de Inyección: 20 µl

Fase móvil: Agua:THF:CH₃COOH(70:30:1)

Donde THF es el Tetrahidrofurano.

Tipo de investigación

La investigación es descriptiva, de diseño no experimental de tipo transeccional descriptivo^{18,19}.

Donde:

Grupo de ampolla de Furosemida 20 mg/2ml (cada grupo por 20 ampollas) en mezcla en un litro de NaCl 0,9%.

Tiempo de validez ().

Análisis estadístico

Previamente se validó la cuantificación de Furosemida en ampollas de 20 mg/2ml, para los cual se calculó la precisión, exactitud y linealidad. Se elaboró la curva de calibración variación del área bajo la curva en función de la concentración para la cuantificación de Furosemida en ampollas de 20 mg/2ml por HPLC. Con la curva de calibración se calculó la concentración de Furosemida en NaCl 0,9% cada hora durante 12 horas, se calculó la media, desviación estándar, el coeficiente de variación y el intervalo de confianza de las concentraciones de Furosemida para cada grupo y el promedio. Se comprobó la linealidad de la variación de la concentración en función del tiempo y se calculó el tiempo de vida útil. Los resultados se presentarán en cuadros y figuras. El nivel de confianza usado fue al 95 %^{9,16}.

RESULTADOS

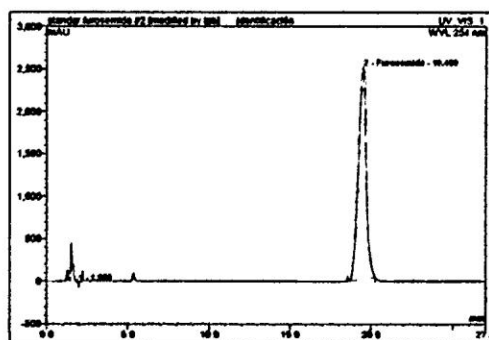


Figura 1. Área bajo la curva en función del tiempo para la identificación de la Furosemida por Cromatografía Líquida de Alta Performance, Ayacucho 2014.

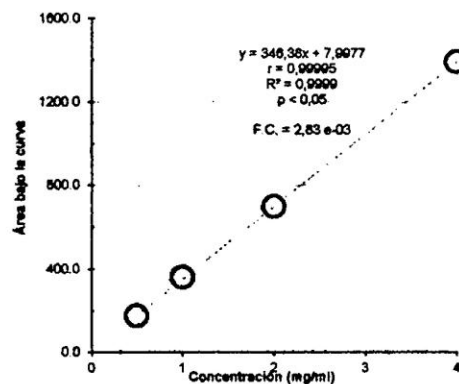


Figura 2. Área bajo la curva en función de la concentración para el test de linealidad de la cuantificación de la Furosemida por Cromatografía Líquida de Alta Performance, Ayacucho 2014.

Tabla 1. Área bajo la curva en función de la concentración de Furosemida para análisis de precisión de la cuantificación por Cromatografía Líquida de Alta Performance, Ayacucho 2014.

C (mg/ml)	Área bajo la curva				error estándar	S	% C.V.
	1	2	3	X			
0,05	178,8	175,8	177,2	177,3	3,8	1,56	0,872
0,10	360,9	359,5	360,5	360,3	1,8	0,71	0,198
0,20	699,0	699,0	698,1	698,7	1,3	0,53	0,075
0,40	1388,4	1398,1	1394,1	1393,5	12,0	4,84	0,347

Tabla 2. Área bajo la curva en función del tiempo para la cuantificación de la Furosemida en ampollas en mezcla intravenosa con NaCl 0,9%. Ayacucho 2014.

TIEMPO (hora)	Área bajo la curva			
	1	2	3	PROMEDIO
0	1348,28	1356,58	1366,83	1357,23
1	1334,53	1346,15	1356,53	1345,74
2	1312,51	1324,71	1334,05	1323,76
3	1301,89	1307,49	1317,49	1308,96
4	1293,12	1305,10	1314,13	1304,12
5	1290,14	1304,51	1304,51	1299,72
6	1282,31	1292,53	1293,50	1289,45
7	1274,86	1284,09	1288,86	1282,60
8	1263,13	1273,71	1275,13	1270,66
9	1237,45	1239,74	1248,41	1241,87
10	1222,32	1224,40	1238,01	1228,24
11	1206,51	1216,13	1226,13	1216,26
12	1201,58	1206,86	1219,56	1209,33

Tabla 3. Datos cinéticos de la degradación de la Furosemida en ampollas en mezcla intravenosa con NaCl 0,9% para una reacción de orden cero. Ayacucho 2014.

Parámetro	Valor
Pendiente (b)	-0,891
Intersección en el eje (a)	99,87
Coefficiente de correlación (r)	-0,988
Coefficiente de determinación (R ²)	0,977
Nivel de significancia	< 0,05
k ₀	0,891
t _{90%}	11,22 Horas

DISCUSIÓN

La Furosemida a nivel hospitalario es usada en mezclas intravenosas con NaCl 0,9%, para el tratamiento de diversas patologías y su tiempo de uso puede llegar hasta las quince horas dependiendo del flujo y patología, por lo que es susceptible de degradación y pérdida de su estabilidad y consecuente pérdida de su eficacia.

En el presente trabajo se evaluó la estabilidad de Furosemida ampolla de 20 mg/2ml en mezcla intravenosa con NaCl 0,9%, con la finalidad de determinar si dicha mezcla es estable o su degradación se encuentra dentro del rango establecido durante su uso en los pacientes. Para ello, se simuló condiciones hospitalarias en cuanto a luz y modo de uso. Para la evaluación, se procedió a preparar la mezcla intravenosa y cuantificar la concentración de Furosemida por Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC)¹⁷.

Antes de realizar la cuantificación se procedió a realizar la identificación de la Furosemida por Cromatografía Líquida de Alta Performance, tal como se muestra en la Figura 5 que presenta su respectivo cromatograma con un tiempo de retención de 18,5 minutos¹⁷.

Para lograr cuantificar la Furosemida en la mezcla intravenosa (MIV), primero se procedió a validar la técnica analítica, que consistió en calcular la linealidad y precisión de la técnica. Tal es así, que en la Figura 6, se presenta la curva de calibración para la cuantificación de Furosemida, donde se observa la variación del Área Bajo la Curva (AUC) en función de la concentración del estándar de Furosemida, el cual tienen una variación proporcional, con un coeficiente de correlación de Pearson de 0,0999 que

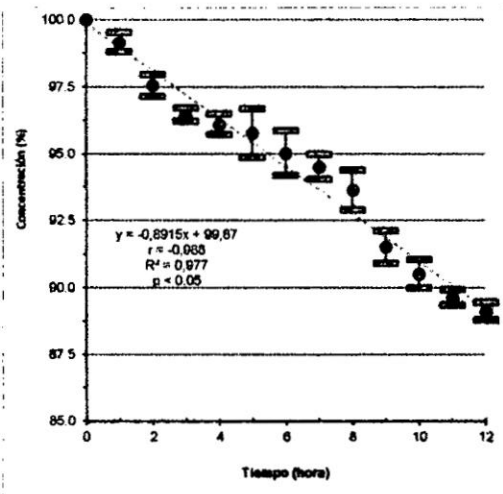


Figura 3. Concentración en función del tiempo para una ecuación de orden cero de la degradación de la Furosemida en mezcla intravenosa con NaCl 0,9%. Ayacucho 2014.

estadísticamente significativa ($p < 0,05$); lo que cumple con el test de linealidad¹⁶.

La linealidad de un procedimiento analítico es su capacidad (dentro de un rango dado) para obtener resultados de ensayos que son directamente proporcionales a la concentración (cantidad) de analito en la muestra^{11,16}.

En la Tabla 1, se reportan los resultados del análisis de precisión de la cuantificación de la Furosemida por Cromatografía Líquida de Alta Performance, en el cual observamos que los promedios de AUC a las concentraciones de Furosemida de 0,5; 1,0; 2,0 y 4,0 mg/ml, presentan errores estándar óptimos, así como desviaciones estándares adecuados, lo que se confirma al calcular el porcentaje de coeficiente de variación de 0,872; 0,198; 0,075 y 0,347% respectivamente, valores por debajo de 10% y muy cercanos a cero¹¹.

La precisión de un procedimiento analítico expresa el grado de concordancia (grado de dispersión) entre una serie de medidas obtenidas a partir de muestreo múltiple de la misma muestra homogénea en las condiciones establecidas. La precisión de un procedimiento de análisis se expresa generalmente como es la varianza, desviación estándar o coeficiente de variación de una serie de medidas^{7,11}.

Sin bien es cierto, según la USP 35 NF 25¹⁵, menciona que para realizar la validación de una técnica analítica se debe evaluar los parámetros de precisión, exactitud, robustez y linealidad, sólo en el presente trabajo se calculó el test de linealidad y precisión, lo cual es un avance en el proceso de realización de cuantificaciones por Cromatografía Líquida de Alta Performance. Una vez realizada la validación de la cuantificación de Furosemida se procedió a cuantificar la Furosemida ampollas de 20 mg/2ml en mezcla con NaCl 0,9% cada hora durante 12 horas, que es el tiempo frecuente de uso de esta mezcla intravenosa. En la Tabla 2, se reportan los resultados de la cuantificación por Cromatografía Líquida de Alta Performance, cuyos reportes son el AUC, que resultad de la altura de pico detectada. La cuantificación se realizó por triplicado, que consistía en mezclar 20 ampollas de Furosemida 20 mg/2ml en un litro de NaCl 0,9% en un volutrol.

Para el cálculo de las concentraciones para cada hora y repetición, se multiplicó por el factor de calibración ($2,83 \times 10^{-3}$) de la variación del AUC en función de la

concentración de Furosemida estándar. En la Figura 7, se presenta la variación de la concentración de Furosemida en mezcla intravenosa con NaCl 0,9% en función del tiempo, para una reacción de orden cero. Podemos mencionar que la concentración en cada hora para las tres repeticiones es homogénea, presentando poca dispersión, lo que se observa en los intervalos de confianza calculados para cada hora (límite de confianza superior e inferior).

Calculando la ecuación de la recta para una reacción de orden cero, tenemos una pendiente de -0,8915 y una intersección en el eje de las ordenadas de 99,87. El coeficiente de correlación de Pearson (r) es -0,988, muy cercano a la unidad, y es estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Por tanto cumple las condiciones para una reacción de orden cero^{7,11}.

Una reacción de orden cero, implica que la velocidad de reacción es independiente de la concentración del fármaco en la mezclas intravenosas (MIV).⁵ Este tipo de reacciones se ve afectada por agentes diferentes a la concentración de las sustancias reaccionantes. Así, son reacciones de orden cero las reacciones fotoquímicas, la sorción del fármaco a las paredes del envase, la pérdida de agua por evaporación de los envases de cloruro de polivinilo.

Climente *et al*, menciona que las reacciones de primer orden, son las más frecuentes en las reacciones de degradación de MIV, aunque en ocasiones pueden encontrarse reacciones de orden cero, dos o incluso de orden fraccionario. Sin embargo, para los cálculos de estabilidad en MIV, en las que los cambios en la concentración nunca deben superar un 10%, la distinción entre órdenes de reacción es en la práctica poco importante. Esta aproximación es válida para la mayoría de los datos de caducidad de medicamentos aportados en la bibliografía, ya que usualmente están basados en cinéticas asumidas de orden cero o uno³.

En la Tabla 3, se reportan los datos cinéticos de la degradación de la Furosemida en ampollas en MIV con NaCl 0,9% para una ecuación de orden cero. Dicha reacción tiene una constante de velocidad de reacción de orden cero (k^0) igual 0,891. Lo más importante era determinar el tiempo 90% ($t_{90\%}$), que es el tiempo que transcurre para que se degrade el 10% del fármaco y quede como remanente un 90%. El $t_{90\%}$ para este proceso de degradación de 11,22 horas.

Climente *et al*, refieren que el tiempo en el cual una MIV determinada alcanza el porcentaje de pérdida es definido como el *Periodo de validez* ($t_{90\%}$) desde el punto de vista de eficacia. Sin embargo, en el caso de que los productos de degradación sean tóxicos, debe primar el concepto de seguridad³.

La estabilidad de medicamentos en disoluciones estériles extemporáneas es un tema de interés general para el farmacéutico, por cuanto la acción terapéutica, así como la correcta utilización y más que son formas de dosificación que se realizan generalmente a nivel hospitalario. Su elaboración puede conllevar a cambios físico-químicos, respecto a los componente por separado (fármaco y vehículo) y se realiza sin ningún control farmacéutico²⁰.

La MIV de Furosemida con NaCl 0,9% es usada a nivel hospitalario hasta por 15 horas, dependiendo del flujo y patología determinada. De los resultados obtenidos vemos que el $t_{90\%}$ es de 11,22 horas, por lo cual no podría ser usados más allá de este tiempo, ya que estaría afectada su eficacia y posibilidad de aparición de productos de degradación tóxicos. Si bien es cierto, los resultados no son concluyentes, pero nos llevan a reflexionar sobre estas situaciones ya que la Furosemida no es el único medicamento usado en MIV a nivel hospitalario y que debería tener un control adecuado por parte del profesional Químico Farmacéutico.

Para poder entender que factor estaría involucrado en este proceso de degradación podemos mencionar que la luz y otras radiaciones promueven la etapa de inicio de una reacción de oxidación, mediante la formación de radicales libres, o bien la hidrólisis, es sin duda alta por cuanto que además el fármaco está en disolución. Un fármaco fotosensible, expuesto a la luz, se descompone independientemente a la temperatura, dado que los factores que inciden sobre la velocidad de fotodescomposición son la intensidad de la luz y la longitud de onda, esto es cantidad y tipo de radiación. La más perjudicial es la longitud de onda UV (200 – 240 nm)^{3,7}.

Las lámparas incandescentes emiten sólo luz visible, mientras que las lámparas de fluorescentes (muy comunes - en los hospitales) emiten algo de luz UV, además del visible. Por otra parte, la luz solar es una mezcla de varia radiaciones presentando UV, VIS y algo de IR. De cualquier forma la

luz solar directa no suele alcanzar de forma significativa a la MIV en un hospital³.

Como recomendación, en cualquier caso, mantener la óptima conservación de un medicamento fotosensible, como la Furosemida, al realizar una MIV y se debe proteger de la luz hacia el envase.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Malgor, L.A.; Valsecia, M. Farmacología Médica. 2º ed. Vol. 1. Soporte electrónico disponible en: <http://med.unne.edu.ar/farmacologia.html>; 2000.
2. Flores, J.; Armijo, J.A.; Mediavilla, A. Farmacología Humana. 5ta ed. Masson- Salvat. España; 2008.
3. Arancibia A. Algunos conceptos de estabilidad de medicamentos y de farmacocinética aplicables a la administración de mezclas intravenosas. Acta Farm. 8(2): 127-39; 1989.
4. Instituto Tecnológico del Medicamentos Individualizado. Desarrollo, caracterización y estudio de estabilidad de una solución de Furosemida 2 mg/ml para su empleo en formulación magistral mezclas intravenosas; 2008.
5. Bermand C, Briz R, Farhat R, Cerezo A. Degradación hidrolítica de furosemide en formas farmacéuticas de administración oral. VI Congreso SEFIG y III Jornada TF; 2006.
6. Valencia C, Tobón E, Figueredo F, Henao D. Fototoxicidad de medicamentos sulfas y su reactividad frente al oxígeno molecular singulete. Rev Soc Quím Perú 74(4); 2008.
7. Carstense J. Drug Stability – Principles and Practices, 2da ed.: Marcel Dekker: INC. – USA; 1995.
8. Avendaño M. Introducción a la química farmacéutica; McGraw-Hill-Interamericana – España; 1997.
9. Genaro A. Remington Farmacia; 17ma ed.; Médica Panamericana – Argentina; Tomo I y II; 1987.
10. Castaño D. Fototoxicidad de Glibenclamida. Estudio cinético de la fotoestabilidad y rendimiento cuántico en la generación del oxígeno molecular singulete, $O_2 (^1\Delta_g)$. Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Medellín. 2011

11. Aronés M. Teoría y cálculos de cinética y estabilidad de medicamentos. UNSCH; 2009.
12. Yarlequé J. Aronés, M. Cinética y estabilidad de medicamentos: Solucionario de Problemas; UNSCH - Ayacucho. 2001
13. Aulton M. Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Editorial Elsevier Churshill Livingstone. Segunda Edición. Madrid España. 2003.
14. Trillo F. Tratado de farmacia galénica; Luzán S.A. – Madrid. 1993.
15. Farmacopea de los Estados Unidos de América. USP 35 NF 30. The United States Pharmacopeial Convention. Vol 2; 2012.
16. DIGEMID. Directiva Técnica de estabilidad de medicamentos. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - Ministerio de Salud; 2009.
17. Quattrocchi O, Abelaira S, Laba R. Introducción a la Cromatografía Líquida de Alta Performance. Aplicación y Práctica. Artes Gráficas Farro S.A. Buenos Aires. 1992.
18. Wayne D. Bioestadística: bases para el análisis de las ciencias de la salud; 3ra ed.; Limusa - México. 1991.
19. Hernández S, Baptista P, Hernández R. Metodología de Investigación. 4ta ed. Mc Graw-Hill: México; 2010.
20. Vila, J. Tecnología Farmacéutica; Síntesis Farmacia-España; Tomo I y II; 1997.