

870127  
4,  
2y

# UNIVERSIDAD AUTONOMA DE GUADALAJARA

INCORPORADA A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA DE NITROPRUSIATO  
DE SODIO EN SOLUCION

## TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A

ANDRES RODRIGO CAMARGO MADRIGAL

ASESORI: Q. F. B. BEATRIZ GARCIA VAZQUEZ

GUADALAJARA, JALISCO. 1986



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## I N D I C E

	PAGINA
Capítulo I. INTRODUCCION .....	1
Capítulo II. GENERALIDADES .....	6
Capítulo III. PARTE EXPERIMENTAL .....	29
Capítulo IV. RESULTADOS .....	33
Capítulo V. CONCLUSIONES .....	44
Capítulo VI. BIBLIOGRAFIA .....	45

## CAPITULO I

### INTRODUCCION

#### ASPECTOS HISTORICOS

El nitroprusiato de sodio es conocido por los químicos desde el año de 1849. No fue aplicado en clínica hasta el año 1951, pero fue utilizado como reactivo de laboratorio para la detección de grupos sulfhidrilo (-SH) por reacción colorimétrica.

El actual interés por el nitroprusiato de sodio comenzó con el trabajo de Page y cols. desde 1951 hasta 1955. Por entonces, había aumentado considerablemente el interés médico por el tratamiento de la hipertensión y empezaba con gran afán la búsqueda de antihipertensores eficaces por vía oral. El nitroprusiato de sodio no ha resultado efectivo por vía oral, pero sí lo es, cuando es administrado por vía intravenosa, especialmente en estados de hipertensión grave (incluso en la maligna) y en la hipertensión de la eclampsia.

El empleo del nitroprusiato de sodio por vía intravenosa para el control de diferentes tipos de hipertensión grave fue rápida y ampliamente aceptado, y citado en revisiones en 1959 y en 1961. La preparación de este agente resultaba difícil, ya que era precisa la microfiltración de la solución preparada diariamente en la farmacia del hospital. La amplia aceptación y el empleo de este agente al principio de la década de 1960 ocurrió sin la autorización del Gobierno de EE.UU. que no se concedió hasta 1974, y solamente para el control de la hipertensión grave. En 1977, la autorización fue ampliada para la inducción intraoperatoria de la hipotensión deliberada.

Actualmente el uso del nitroprusiato de sodio es muy común para el control de las hipertensiones antes mencionadas. Considerando es-

to, todas las presentaciones disponibles de la droga deberán cumplir con las condiciones de identidad, uniformidad, biodisponibilidad, actividad terapéutica específica, potencia, inocuidad y estabilidad durante el período en que el producto se encuentre en el mercado hasta su consumo humano. Este estudio está dirigido principalmente a las condiciones de estabilidad. A continuación se hacen algunas consideraciones importantes sobre aspectos relacionados con los estudios de estabilidad.

### Estabilidad

El término estabilidad se puede definir como el espacio de tiempo durante el cual un producto mantiene dentro de los límites especificados, sus propiedades químicas, físicas y farmacológicas que garanticen su calidad durante su almacenaje y vida de anaquel. Las características serán esencialmente las mismas que el producto poseía al ser fabricado.

### Factores que afectan la estabilidad

La estabilidad de un producto puede ser afectada por los factores ambientales como temperatura, radiaciones, luz, aire, así como la humedad. En forma similar afectan factores como tamaño de partícula, pH las propiedades de los solventes empleados, así como también la naturaleza del material de envase del producto terminado. Generalmente estos factores originan transformaciones químicas como hidrólisis, reacciones de óxido-reducción y fotólisis, además de transformaciones organolépticas como cambio de color, sabor, aspecto, etc..

Con el fin de evaluar la influencia de dichos factores sobre una entidad farmacéutica determinada se establecen programas de estudios de estabilidad.

### Los estudios de estabilidad pueden dividirse en:

- A. Estudios preliminares
- B. Estudios definitivos
- C. Estudios a largo plazo

Con los estudios preliminares se pretende determinar cuales son los principales factores que afectan el contenido de principio activo y los caracteres farmacotécnicos y organolépticos. Para este propósito se estudia en la literatura, propiedades y antecedentes del comportamiento de dicho principio activo para diferentes formulaciones y dosificaciones con el fin de efectuar pruebas piloto y así determinar el proceso de fabricación. Posteriormente se somete el fármaco elaborado a condiciones extremas de temperatura, luz, humedad, presión de gases, etc. y se determinan los factores que más le afectan. Sobre la base de estos datos se determina la formulación más estable fármaco-excipientes, así como también el envase más conveniente.

En los estudios definitivos se analiza el comportamiento del medicamento en su formulación y envase final, frente a distintos valores medidos de los factores que lo afectan, con el conjunto de datos obtenidos se predice y propone el lapso de vida útil del producto.

Los estudios a largo plazo se refieren a los estudios de envejecimiento natural del fármaco, es decir durante el período de vida útil y al término de su caducidad, con el fin de verificar propiedades. Cuando no es posible predecir un período de vida útil, la actitud más razonable es proponer un período de vida útil relativamente corto y controlarlo periódicamente en su envejecimiento natural con todos los métodos de que se disponga.

#### Métodos de valoración de la estabilidad

Los métodos de valoración de la estabilidad son el envejecimiento acelerado y el envejecimiento natural, el primero se lleva a cabo sometiendo al fármaco a condiciones ambientales simuladas extremas, el segundo se efectúa a condiciones normales durante uno o más años a fin de confirmar las conclusiones a que se arribó en ensayos anteriores.

Para efectuar un control de estabilidad se debe saber que es lo que se va a analizar y que métodos se van a emplear. Es necesario diferenciar métodos analíticos de los que deberán utilizarse en los ensayos de estabilidad general. En muchos casos el control se hace valorando los grupos funcionales que no han sido modificados por la degradación y por lo tanto no son específicos. Es imperativo en el caso de pro

ductos elaborados con materias primas inestables, el análisis e identificación de productos de degradación así como la determinación de su toxicidad.

Los modelos aplicables a la predicción del período de vida útil tienen una base fisicoquímica, ya que la degradación comprende una o más reacciones cuya velocidad puede calcularse cinéticamente. La cinética es fundamental para estudios de estabilidad de preparaciones farmacéuticas. Es conveniente expresar algunas relaciones cinéticas en forma gráfica. Estas ilustraciones nos muestran los diferentes órdenes de reacción y los modelos matemáticos correspondientes dependiendo de la concentración de principio activo en función del tiempo.

#### Tamaño de muestra

La cantidad de muestra que debe reservarse para un estudio de estabilidad estará dado por la cantidad mínima necesaria para realizar una valoración correctamente, para la cual se tendrán en cuenta todas las manipulaciones previas a la valoración como podrían ser extracciones, disoluciones, filtraciones, etc.. Al número de muestras estipulado para la valoración de los principios activos habrá que agregar las necesarias para evaluar la estabilidad física del medicamento. Este número es muy variable y depende de la forma farmacéutica, del tipo de droga y del tipo de ensayos por realizar. El estudio de estabilidad física puede hacerse paralelamente al de estabilidad química.

#### Condiciones que debe reunir un laboratorio para efectuar estudios de estabilidad

En cuanto a las condiciones que debe reunir un laboratorio para efectuar estudios de estabilidad, son difíciles de establecer ya que son varios los factores que deben tomarse en cuenta;

- a) Cantidad de producto por analizar
- b) Cantidad de formas farmacéuticas distintas
- c) Volumen de envase
- d) Capacidad humana
- e) Material de laboratorio, etc.

La gran cantidad de estudios que se han realizado sobre la estabilidad del nitroprusiato de sodio ponen especial interés en su fotodegradación, ya que es bien conocido que el factor ambiental que más lo afecta es la luz. Con este estudio se quiere determinar la degradación que sufre una solución de nitroprusiato de sodio cuando se encuentra en su envase original (producto terminado) al exponerse a fotoirradiación o a temperaturas elevadas. Estudios anteriores indican que la temperatura no contribuye en forma considerable para la degradación del nitroprusiato de sodio cuando se encuentra en solución. Para confirmar esto, se llevó a cabo un estudio de estabilidad termal tomando en cuenta las precauciones necesarias para evitar que la solución se viera afectada también por la luz. De acuerdo con esto y considerando los resultados obtenidos se podrá predecir el lapso de vida útil de la solución sometida al estudio, cuando ésta se encuentre a una temperatura determinada.



## CAPITULO II

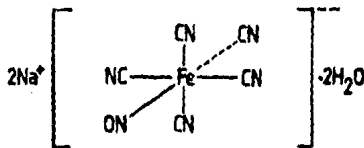
### GENERALIDADES

#### 1. PROPIEDADES FISICAS, QUIMICAS Y FARMACOLOGICAS DEL NITROPRUSIATO DE SODIO.

##### DESCRIPCION.

##### Nombre, Fórmula, Peso Molecular.

El nitroprusiato de sodio es el pentacianonitrosilferrato (2<sup>-</sup>) sódico dihidratado. Es también conocido como nitroferricianuro de sodio. La forma dihidratada es la forma más común del compuesto.



Nitroprusiato de Sodio

Fórmula ;  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN}_5)\text{NO}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Peso Molecular ; 297.95

##### Apariencia, Color, Olor.

El nitroprusiato de sodio se presenta como cristales o polvo café-rojizo (o rojo-rubí), prácticamente inodoro.

PROPIEDADES FISICAS.

Espectro Infrarrojo.

El espectro infrarrojo del nitroprusiato de sodio se muestra en la Figura 1. Las asignaciones para las bandas de la Figura 1 se encuentran registradas en la Tabla I.

TABLA I. Asignaciones infrarrojas para Nitroprusiato de Sodio

Banda (cm <sup>-1</sup> )	Asignación
3628	Estiramiento asimétrico de OH
3547	Estiramiento simétrico de OH
2174	Estiramiento axial de -C≡N
2144, 2157, 2162	Estiramiento radial de -C≡N
1942	Estiramiento de N=O
1614, 1618,5, 1624	Flexión de OH
662	Flexión lineal de Fe-N=O
651	Estiramiento de Fe-N
491	Flexión de Fe-C≡N
461	Estiramiento axial de Fe-C≡
418.9	Flexión de Fe-C≡N

Espectroscopía Raman.

El espectro Raman del cristal de nitroprusiato de sodio ha sido utilizado para la elucidación estructural. El nitroprusiato de sodio policristal es rápidamente oxidado cuando se somete a la excitación láser.

Espectro Ultravioleta/Visible.

El espectro ultravioleta/visible de nitroprusiato de sodio en la región de 240 a 700 nm muestra dos máximos, uno en 390-395 nm (absorividad molar, ε. 20.4) y el otro aproximadamente en 500 nm (aparece en

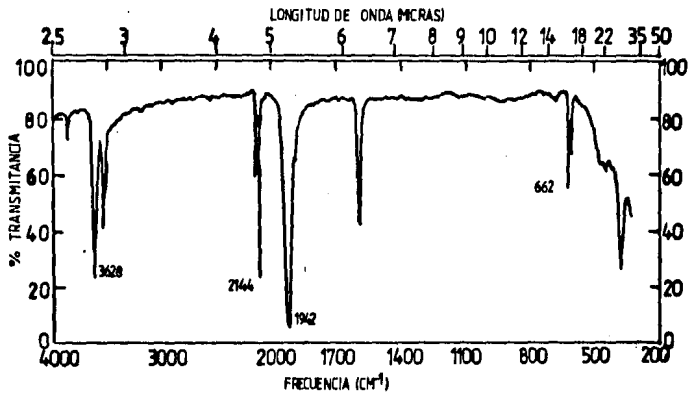


FIGURA 1. Espectro Infrarrojo de Nitroprusiato de Sodio

no un hombro). La porción visible del espectro se muestra en la Fig. 2. La existencia del máximo a 500 nm como una banda de absorción distinta (una transición electrónica distinta) ha sido confirmada por la determinación del espectro de cristal polarizado de un sencillo de nitroprusiato de sodio dihidratado.

#### Solubilidad.

Los datos de solubilidad para una muestra de nitroprusiato de sodio a 25°C están registrados en la Tabla II. Estos datos corresponden a un tiempo de equilibrio de 20 horas para cada sistema.

TABLE II. Solubilidad del Nitroprusiato de Sodio

Solvente	Solubilidad (mg/ml)
Agua	>200
Etanol al 95%	1.1
Etanol absoluto	5.0
Metanol	100-200
Acetona	Insoluble (<0.05)
Eter Dietílico	Insoluble (<0.05)
Cloroformo	Insoluble (<0.05)
Benceno	0.2
Alcohol Isopropílico	0.1
Hexano	0.1
Acetato de Etilo	0.3

#### Calorimetría de Exploración Diferencial.

Los ensayos por calorimetría de exploración diferencial para muestras típicas de nitroprusiato de sodio exhiben dos endotermas muy anchas, la primera entre 125 y 180°C y la segunda entre 320 y 360°C, seguidas inmediatamente por una exoterma. Las endotermas no corresponden

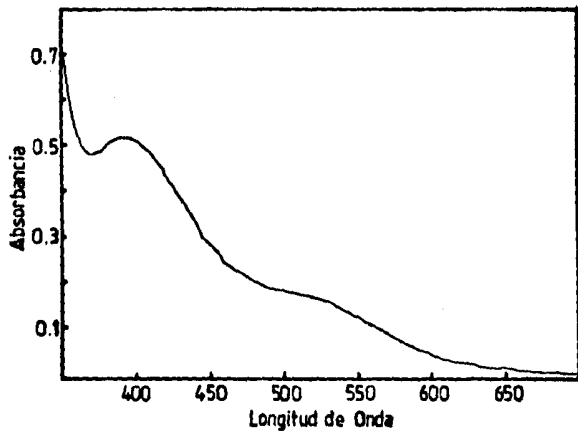


FIGURA 2. Espectro de Absorción Visible de Nitroprusiato de Sodio

a la muestra fundida y presentan la apariencia típica de material volátil que deja el sistema. El nitroprusiato de sodio anhidro no muestra la primera endoterma. La temperatura de cada endoterma corresponde a la pérdida en peso en el análisis térmico gravimétrico.

#### Análisis Termogravimétrico.

Los ensayos por análisis térmico gravimétrico para muestras típicas de nitroprusiato de sodio muestran dos pérdidas discretas de peso. La primera ocurre entre 100 y 190°C y corresponden al 12-13% del peso de la muestra (la pérdida de peso teórica para la forma dihidratada es 12.09%). La segunda ocurre aproximadamente entre 280 y 390°C y corresponde del 17.6 al 19.9% del peso de la muestra (la pérdida de peso teórica para cianógeno,  $(CN)_2$ , es 19.85% del peso de la muestra anhidra).

#### MÉTODOS DE ANÁLISIS

##### Pruebas de Identificación

El espectro de absorción visible está especificado por la USP XX como la prueba de identificación para el nitroprusiato de sodio. El espectro infrarrojo también puede ser usado para la identificación del compuesto.

##### Análisis por Cromatografía en Capa Fina

En la Tabla III se registra un número de sistemas de cromatografía en capa fina para la separación del nitroprusiato de sodio de sus metabolitos, tiocianato ( $SCN^-$ ) y cianuro ( $CN^-$ ). La sílica gel está indicada como fase estacionaria en cada uno de los sistemas, el nitroprusiato se detecta con  $Na_2S$  al 1% en  $NaOH$  0.5N y el tiocianato con Cloruro férrico al 0.1% en  $HCl$  0.5N. Una buena separación de las tres sustancias es posible usando el primer sistema (frente del solvente 10 cm) seguido por el segundo sistema (frente del sistema 14cm), resultando con distancias desde el punto de partida para  $CN^-$ , nitroprusiato y  $SCN^-$  de 0, 45 y 99 mm respectivamente.

### Análisis Espectrofotométrico

El nitroprusiato de sodio puede ser analizado espectrofotométricamente utilizando el valor de la absorptividad molar ( $\epsilon = 20.4$ ) del pico máximo en el espectro visible en 394nm.

TABLA III. Sistemas de Cromatografía en Capa Fina para Nitroprusiato de Sodio

Solvente	Valores $R_f$		
	$CN^-$	Nitroprusiato	$SCN^-$
n-propanol ; $H_2O$ (10 ; 2)	--	--	--
n-butanol ; $NH_3$ 2N (1 ; 1) (fase orgánica)	0	0.20	0.71
n-propanol ; $H_2O$ (10 ; 1)	0	0.44	0.77
n-butanol ; n-propanol ; dibutilamina (45 ; 45 ; 10)	0	0.95	0.85

### Análisis Titrimétrico

El nitroprusiato de sodio es valorado disolviendo la muestra en agua y titulando con Nitrato de Plata 0.1N. El punto final es determinado potenciométricamente, usando un electrodo de plata-cloruro de plata. Cada ml de Nitrato de Plata 0.1N equivale a 14.90 mg de  $Na_2[Fe(CN)_5NO] \cdot 2H_2O$ . Alternativamente se ha utilizado el Nitrato Mercúrico como titulante.

Se ha reportado un método titrimétrico indirecto para nitroprusiato, usando un punto final fluorescente. Después de la descomposición del nitroprusiato con NaOH y  $Na_2Ni(CN)_4$  y la filtración, el níquel es titulado con  $Na_2EDTA$ , usando bisglicinametilendiclorofluoresceína como

no indicador metalofluorocrómico.

### Métodos Miscelaneos de Análisis

El nitroprusiato de sodio ha sido determinado gravimétricamente usando diantipirilfenilmetano y por precipitación de hidróxido de níquel con nitroprusiato alcalino. El último método es más selectivo que el primero, pero el cianuro, ferricianuro y grandes cantidades de ferric cianuro pueden interferir.

Una prueba microcristalina, en la que el precipitado formado por la reacción química entre una sustancia y un reactivo es examinado con un microscopio, ha sido reportada para la determinación de nitroprusiato de sodio.

La variación en las conductividades equivalentes de soluciones acuosas de nitroprusiato de sodio ha sido estudiada como una función de la fuerza iónica.

### ESTABILIDAD Y DEGRADACION

#### Estabilidad del sólido

Los cristales de nitroprusiato de sodio son muy estables en contacto con el aire. Sin embargo, aún es estado sólido y seco, el compuesto es algo sensible a la luz. Pequeñas cantidades de humedad pueden facilitar la fotodegradación del nitroprusiato de sodio. En viales ámbar cerrados a 25°C, el nitroprusiato de sodio en estado sólido permanece adecuadamente estable por lo menos 24 meses.

#### Estabilidad en Solución

El nitroprusiato de sodio proporciona una solución de color marrón que es fotosensible, cambiando del color marrón al azul por una exposición prolongada a la luz como consecuencia de la reducción del ión férrico a ión ferroso. El nitroprusiato de sodio reacciona con pequeñas cantidades de muchas sustancias orgánicas e inorgánicas formando productos altamente coloreados, propiedad que lo hace muy útil en las pruebas para el diagnóstico de cetonas, aldehidos, sulfuros alcali-

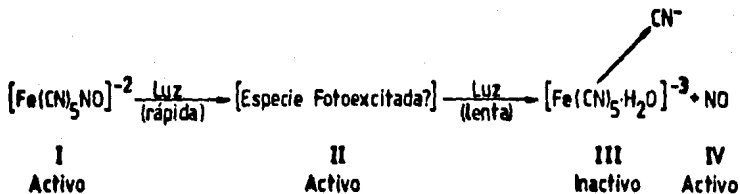


nos, dióxido de azufre y otros compuestos.

La degradación del nitroprusiato de sodio por la luz involucra una secuencia compleja de sucesos y aún no está completamente definida. Un esquema propuesto se muestra en la Fig. 3. De acuerdo con Frank y cols., el suceso inicial es una fotoexcitación del enlace entre el grupo nitrosilo y el fierro en la molécula. Frank propuso que una especie fotoexcitada (II) con un coeficiente de extinción molar de  $102 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  es la responsable del incremento en la absorbancia a  $394 \text{ nm}$  y que este incremento puede ser utilizado para calcular la degradación del nitroprusiato de sodio, a esta longitud de onda la absorptividad molar del nitroprusiato es de  $20.4$  y un incremento de  $0.8$  en este valor representaría un  $1\%$  de pérdida. De esta manera, el grado al cual el nitroprusiato es degradado calculado por esta fórmula, depende de la suposición de que el compuesto (II) es una especie particular relativamente estable, una forma fotoexcitada del nitroprusiato  $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}^*]^{-2}$ .

Sin embargo, es más probable, que la evidencia espectrofotométrica atribuida al compuesto (II) resulte de una mezcla de nitroprusiato y el compuesto (III). En 1984 Arnold y cols. presentaron un estudio donde observaron que la degradación aparentemente completa solamente liberó un  $10\%$  del  $\text{NO}$  contenido en la molécula. Esto sugiere fuertemente que la degradación del nitroprusiato no fue completa.

Los coeficientes de extinción molar del nitroprusiato y del compuesto (III) son,  $20.4$  y  $1090 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  respectivamente. El coeficiente de extinción de una solución que resulta de una conversión fraccionaria del nitroprusiato al compuesto (III), mentiría de alguna forma entre estos valores y puede explicar el valor atribuido por Frank y cols. solamente al compuesto (II). Debido a esta incertidumbre, Arnold y cols. utilizan el término de fotodegradación aparente. Esta explicación podría considerarse por la discrepancia entre el grado de fotodegradación calculado usando el incremento en la absorbancia a  $394 \text{ nm}$  y la cantidad de óxido nítrico libre detectado en solución.



I: Nitroprusiato

II: especie fotoexcitada?

III: acuapentacianoferrato

IV: óxido nítrico

"Activo" e "Inactivo" se refiere a la capacidad de cada compuesto para relajar el músculo liso vascular.

FIGURA 3. Esquema de la Fotodegradación del Nitroprusiato de Sodio

## METABOLISMO

La molécula de nitroprusiato de sodio tiene cinco grupos cianuro. El ión nitroprusiato se descompone lentamente en cianuro en presencia de eritrocitos, probablemente por interacción del ión con los grupos sulfhidrilo de los eritrocitos. El destino del cianuro en el organismo ha sido muy estudiado. Desde hace mucho tiempo se sabe que el cianuro puede ser convertido en tiocianato, que finalmente es eliminado por la orina.

En 1933 se publicó un trabajo en el cual se demostraba que la conversión de cianuro a tiocianato es catalizada por una enzima a la que se denominó rodanasa. Se observó además que esta enzima se encuentra ampliamente distribuida entre los distintos animales y que su actividad es distinta según las especies. La rodanasa es termolábil; su temperatura óptima es de  $38^{\circ}\text{C}$  y su pH óptimo de 8.3.

Esta enzima convierte rápidamente el cianuro en tiocianato en presencia de tiosulfato sódico, una fuente de azufre. La concentración óptima del sustrato para esta reacción es de 1 mol de cianuro y 3 mg de tiosulfato, respectivamente (proporción 1; 3). También pueden actuar como donantes de azufre la cistina, la cisteína, el glutatión y la tiocetanolamina. El sistema enzimático de la rodanasa, que parece ser mitocondrial, es específico para el cianuro libre y no tiene acción sobre los grupos cianuros fijados orgánicamente. Las características del sistema enzimático de la rodanasa y su distribución en los tejidos han sido recientemente estudiadas y se introdujo un nuevo término para la enzima; transulfurasa. Este estudio indica que el grupo sulfhidrilo es el responsable de la actividad de la enzima y que ésta contiene, además, un metal pesado. La capacidad del organismo para detoxificar cianuros está determinada por el tiosulfato disponible, ya que la cantidad de enzima contenida es enorme comparada con la pequeña dosis de cianuro que puede ser fatal. La disponibilidad del tiosulfato puede estar determinada por su presencia, o la de sus precursores, en los alimentos. De ahí que el estado nutricional puede ser un factor importante en la capacidad del organismo para detoxicar cianuro.

Una pequeña cantidad del tiocianato convertido por la rodanasa es oxidado de vuelta a cianuro, aunque estos dos compuestos parecen estar en equilibrio dinámico, se confirmó que el equilibrio de la reacción está muy a favor del tiocianato, y que la inversión de la conversión cianuro-tiocianato es también resultado de un proceso enzimático, pero catalizada por la tiocianato-oxidasa, la cual presenta una mayor lentitud de acción que la rodanasa, su temperatura y pH óptimos son diferentes, y se halla presente fundamentalmente en los eritrocitos. A diferencia de la rodanasa, que rápidamente convierte todo el cianuro en tiocianato, esta enzima solo forma un 1% de cianuro a partir de una cantidad determinada de tiocianato.

El metabolismo del nitroprusiato de sodio expuesto anteriormente está ampliamente aceptado. Sin embargo, trabajos más recientes han sugerido otras vías metabólicas distintas.

Uno de los mecanismos propuestos es la degradación no enzimática por el sistema oxidasa microsómica mixta, el cual es muy lento y parece ser insignificante.

La evidencia más reciente, indica que el nitroprusiato de sodio puede ser rápidamente degradado por la hemoglobina del interior o del exterior de los eritrocitos a través de una reacción no enzimática. Esta reacción resulta mucho más rápida que la que se produce entre el nitroprusiato de sodio y los grupos sulfhidrilo. Los resultados indican que se transfiere un electrón del ión hemoglobina al nitroprusiato, lo que produce metahemoglobina y un radical inestable de nitroprusiato sin sodio. Este último se degrada rápidamente liberando los cinco iones cianuro, uno de los cuales reacciona con la metahemoglobina para formar cianmetahemoglobina, mientras que los otros cuatro iones cianuro del llamado "depósito de cianuro" son metabolizados por otras vías distintas (Figura 4). Aunque parece que la cianmetahemoglobina está en equilibrio dinámico con el cianuro libre, no es tóxica. Esto puede explicar el hecho de que el nitroprusiato de sodio sea solamente cuatro veces más agudamente tóxico que el cianuro en base molar, a pesar de que cada mol de nitroprusiato de sodio contiene cinco equivalentes de cianuro.

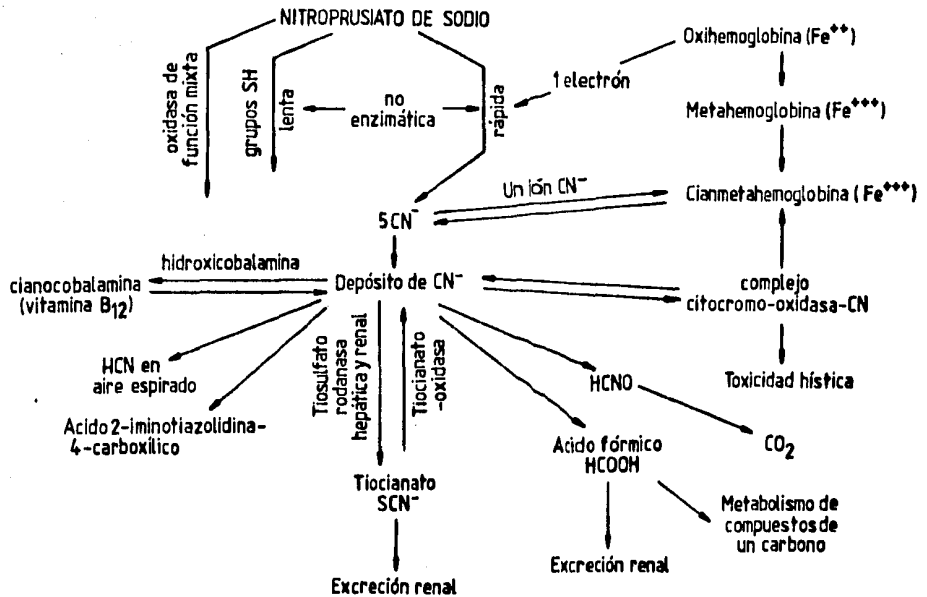


FIGURA 4. Representación esquemática teórica de las vías metabólicas del nitroprusiato de sodio y del cianuro.

### MECANISMO DE ACCION, INTERACCION CON OTROS FARMACOS Y TOXICIDAD

En 1928, Johnson afirmaba que la acción farmacológica del nitrógeno prusiato de sodio es debida al grupo nitroso (NO). En comparación con el estrechamente relacionado grupo de los nitritos (NO<sub>2</sub>), el efecto hipotensor del nitroprusiato de sodio resulta de 50 a 1000 veces mayor cuando es administrado parenteralmente, dependiendo de la especie animal. Page confirmó este hallazgo y observó que, debido a que el efecto hipotensor del nitroprusiato de sodio es rápido y de corta duración, no es probable que su acción hipotensora pueda depender de sus metabolitos (cianuro y tiocianato). Administrado por vía intravenosa, el nitroprusiato de sodio actúa directamente sobre el músculo liso de los vasos sanguíneos produciendo una dilatación vascular periférica, independientemente de su acción sobre el sistema nervioso autónomo.

Basándose en valoraciones clínicas y en la bibliografía, no parece que existan interacciones adversas entre el nitroprusiato y otros fármacos. La acción antihipertensora del nitroprusiato de sodio está potenciada por otros antihipertensores y agentes bloqueadores betaadrenérgicos, de modo que la dosis de nitroprusiato de sodio debe ser ajustada adecuadamente en estos pacientes. Parece ser que también los agentes anestésicos potencian la acción antihipertensora del nitroprusiato de sodio. Debido a la potenciación de la hipotensión por los anestésicos, la perfusión de nitroprusiato de sodio durante la inducción de la anestesia debería ser temporalmente suspendida o, al menos, ajustada.

La toxicidad del nitroprusiato está relacionada con anomalías del metabolismo cianuro-tiocianato. Esto es realmente posible en raras situaciones clínicas con un metabolismo anormal del cianuro, como la atrofia óptica hereditaria de Leber y la ambliopía del tabaco, pero no se cree este sea el caso en pacientes sanos. La capacidad de sobrecarga del sistema desintoxicador puede variar de una persona a otra e incluso fluctuar en un mismo individuo dependiendo de la disponibilidad de los distintos componentes. Se ha demostrado que cuando se aumenta la concentración de los distintos componentes del sistema desintoxicador, administrando tiosulfato, hidroxocobalamina o compuestos productores de metahemoglobina, son necesarias dosis mayores de cianuro para provocar la intg

xicación y la muerte.

La administración profiláctica de estos compuestos utilizados para la desintoxicación del cianuro (tiosulfato, hidroxicobalamina, nitratos) necesita todavía más estudio. La mejor manera de disminuir el riesgo de intoxicación por nitroprusiato de sodio es el mantenimiento de sus concentraciones a niveles bajos. Dado que la concentración plasmática de cualquier fármaco es resultado del producto de la dosis y de la velocidad de su administración, es obvio que son tan importantes la cantidad total del fármaco como el tiempo durante el cual éste es administrado.

Los límites superiores de dosis mejor estudiados son: 1.5 mg/Kg para una dosis aguda (una a tres horas) intraoperatoria; y 0.5 mg/Kg/h para su uso prolongado. Su administración debe basarse no solo en el logro de la presión sanguínea sino también en la dosis total requerida. Debe subrayarse que la mayor parte de fármacos verdaderamente efectivos poseen capacidad de intoxicación evidente. El conocimiento de esta toxicidad y la forma de evitarla no debe dar como resultado la eliminación del fármaco, sino más bien una utilización más segura.

## 2. ELEMENTOS DE CINÉTICA QUÍMICA.

La predicción de la estabilidad de los sistemas farmacéuticos se establece mediante expresiones matemáticas que permiten el cálculo de la velocidad de degradación de una droga o de un sistema farmacéutico, para un conjunto de valores definidos de temperatura, concentración, presión, tiempo, pH, etc. El conocimiento de los mecanismos de las reacciones de degradación resulta, además, muy importante para la predicción de la estabilidad en presencia de sistemas reguladores de pH, excipientes y vehículos.

A continuación se considerarán los conceptos fundamentales de la cinética química y como aplicarlos al estudio de drogas y de sistemas farmacéuticos, en los que se pueden obtener expresiones cuantitativas que permitan la predicción de la estabilidad.

### Velocidad de reacción

Es la velocidad con la cual cambia la concentración de una sustancia que interviene en esa reacción. La sustancia en cuestión puede ser un reactivo o un producto de la reacción. Se entiende por reactivo la sustancia o las sustancias de las cuales se parte, lo que llamaríamos en termodinámica estado inicial; mientras que producto es la sustancia o las sustancias que se forman, o sea el estado final. Es de interés para la cinética determinar los caminos por los cuales se puede llegar del estado inicial al estado final.

En la reacción  $A + B \rightarrow C$

A y B son los reactivos y C es el producto. La velocidad de reacción puede definirse como la velocidad de desaparición de A (por ejemplo, como disminuye la concentración de A a medida que transcurre el tiempo, lo que matemáticamente está dado por  $-dA/dt$ ), la velocidad de desaparición de B o la velocidad de aparición de C;

$$v = -dA/dt = -dB/dt = dC/dt$$

### Orden y Molecularidad

Para que una reacción tenga lugar, es preciso que se produzca,



un choque, una colisión entre las moléculas que intervienen en esa reacción. En la ecuación anterior, si por cualquier medio A y B se mantienen a cierta distancia, separadas entre sí, no existe ninguna posibilidad de reacción entre ambas.

Es condición indispensable, aunque no suficiente, la colisión de A y B, y se entiende por molecularidad el número de moléculas cuya colisión es necesaria para que se produzca la reacción. Así, para una reacción del tipo escrito antes ( $A + B \rightarrow C$ ), se dice que la molecularidad es de 2, o que se trata de una reacción bimolecular.

#### Orden de reacción

Se trata de un concepto distinto del de molecularidad y está basado en mediciones cinéticas. Orden de reacción es el número de moléculas de cuya concentración depende la velocidad de reacción. Como se definió anteriormente, la velocidad de reacción se expresa por lo regular en términos de un cociente diferencial;

$$dc/dt$$

en la que c es la concentración molar del reactivo considerado y t el tiempo. Cuando se mide la concentración decreciente de un reactivo, esto se expresa colocando un signo negativo en la expresión (-dc/dt).

#### REACCIONES DE PRIMER ORDEN

Cuando la velocidad de una reacción química es proporcional a la concentración de un reactivo elevada a un exponente igual a la unidad se dice que la reacción es de primer orden. La expresión que representa la velocidad de la reacción que corresponde a la desaparición del reactivo, se escribe en este caso;

$$-dc/dt = kc \quad (1)$$

en la que dc/dt es la velocidad de reacción, siendo c la concentración expresada en moles por litro ( $\text{mol.l}^{-1}$ ) y t el tiempo expresado general-

mente en segundos;  $k$  representa la llamada "constante de velocidad de reacción".

Reordenando los términos;

$$-dc/c = kdt$$

la integración de esta expresión entre los tiempos,  $t = 0$  y  $t = t$  nos da ría, teniendo en cuenta que para el tiempo igual a cero la concentración es igual a la concentración inicial  $c_0$ ;

$$\int_{c_0}^c dc/c = -k \int_0^t dt \quad (2)$$

y, por lo tanto;

$$\ln c - \ln c_0 = -k(t - t_0) \quad (3)$$

y como  $t_0 = 0$  se tiene finalmente que;

$$\ln c = -k.t + \ln c_0 \quad (4)$$

dividiendo miembro a miembro esta ecuación por 2.303, que es el módulo de conversión de logaritmos naturales a decimales, se obtiene;

$$\log c = -\frac{k}{2.303} t + \log c_0 \quad (5)$$

Esta última expresión nos indica que si representamos en una gráfica, en las abscisas los tiempos y en las ordenadas los valores de los logaritmos de la concentración que corresponden a cada uno de esos tiempos, deberemos obtener una línea recta de pendiente negativa e igual al valor de la constante de velocidad de reacción dividido por 2.303 ( $-k/2.303$ ) y cuya intersección con el eje de las ordenadas será igual al logaritmo de la concentración inicial  $c_0$  del reactivo en cuestión.

Los valores de la constante  $k$  son los que se utilizan para comparar las velocidades de diferentes reacciones químicas y como se deg -

prende de las Ecs. (4) y (5), teniendo en cuenta que por definición un logaritmo no tiene unidades, las unidades en que se expresa  $k$  son simplemente recíprocas de tiempo, por lo general  $\text{seg}^{-1}$ .

#### REACCIONES DE SEGUNDO ORDEN

Cuando experimentalmente se observa que la velocidad de una reacción química es proporcional a la concentración elevada a un exponente igual a dos, se dice que la reacción es de segundo orden. Se pueden presentar dos casos;

- 1)  $2 A \longrightarrow \text{productos};$
- 2)  $A + B \longrightarrow \text{productos}$

en el primer y segundo caso, cuando la concentración inicial de A es igual a la concentración inicial de B, la velocidad de reacción se puede representar por la expresión;

$$dx/dt = k(a - x)^2 \quad (6)$$

en la que  $x$  es la cantidad de reactivo que queda a un tiempo  $t = t$ ,  $a$  es la concentración inicial del reactivo y  $k$  es la constante de velocidad de segundo orden en este caso. Reordenando variables e integrando, se tiene en este caso;

$$\int_0^x \frac{dx}{(a - x)^2} = k \int_0^t dt \quad (7)$$

cuya solución es;

$$\frac{1}{a - x} - \frac{1}{a} = kt \quad (8)$$

o bien

$$\frac{x}{(a-x)a} = kt \quad (9)$$

La Ec. (11) predice que si representamos en las ordenadas los valores de  $1/(a-x)$  y en las abscisas los valores del tiempo, deberá obtenerse una línea recta de pendiente positiva y numéricamente igual al valor de la constante de velocidad ( $k$ ) y cuya ordenada en el origen será igual a la recíproca de la concentración inicial ( $1/a$ ). La misma Ec. (11) nos indica que las unidades de la constante de velocidad de segundo orden son; concentración<sup>-1</sup>. tiempo<sup>-1</sup>.

En el segundo caso de las reacciones de segundo orden, cuando las concentraciones iniciales de los reactivos A y B no son iguales, la expresión de la velocidad de reacción de segundo orden será;

$$dx/dt = k(a-x) \cdot (b-x) \quad (10)$$

en la que  $x$  tiene el mismo significado que en la ecuación anterior y  $a$  y  $b$  representan las concentraciones iniciales de los reactivos A y B respectivamente.

La transposición de variables, la subsiguiente integración y la transformación de logaritmos naturales a decimales da por último;

$$\log \frac{(a-x)}{(b-x)} = \frac{(a-b)}{2.303} kt + \log \frac{a}{b} \quad (11)$$

La complejidad matemática que representa el tratamiento de este último tipo de reacciones de segundo orden puede obviarse recurriendo a artificios experimentales que transforman estas reacciones en reacciones de primer orden aparente, tal como se describe a continuación.

#### REACCIONES DE PSEUDOPRIMER ORDEN

Una reacción de segundo orden que tenga lugar entre dos reactivos puede hacerse que parezca de manera experimental como si fuera una reacción de primer orden, haciendo que uno de los reactivos, por ejemplo el reactivo B del caso anterior, se encuentre con tan gran exceso que  $s_2$

lamente una fracción ínfima del mismo, se utilice en la formación de productos.

En términos matemáticos esto equivale a decir que el factor  $(b - x)$  de la Ec. 10 que representa la diferencia entre la concentración inicial  $b$  del reactivo B y la cantidad del mismo existente a un tiempo  $t$  igual a  $t$ , será aproximadamente igual a  $b$ . En estas condiciones,  $(b - x) \approx b$  la Ec. 10 se puede escribir;

$$dx/dt = kb (a - x) \quad (12)$$

y teniendo en cuenta que tanto  $k$  como  $b$  son constantes en estas condiciones, para simplificar la expresión se puede hacer;

$$k' = kb$$

en la que  $k'$  se denomina constante de velocidad aparente de pseudoprimer orden o simplemente constante de velocidad aparente de primer orden. Siguiendo las líneas anteriores, la integración de la Ec.(12) dará por último;

$$\log \frac{a}{(a - x)} = k't/2.303 \quad (13)$$

que como puede observarse coincide con la Ec. (5) vista anteriormente para las reacciones de primer orden. Mediante este artificio experimental se puede simplificar el tratamiento matemático de las reacciones de segundo orden.

#### REACCIONES DE CERO ORDEN

Cuando la velocidad de una reacción química es independiente de la concentración de los reactivos, se dice que la reacción es de orden cero (ya que  $c^0 = 1$ ). La expresión que corresponde a la velocidad de la reacción será en este caso;

$$-dc/dt = kc^0 = k \quad (14)$$

y la integración de esta expresión, previa transposición de variables da  
ría;

$$\int_0^c dc = -k \int_0^t dt \quad (15)$$

y finalmente tendríamos;

$$c = -kt + c_0 \quad (16)$$

Esta expresión nos indica que si representamos en el eje de las ordenadas las concentraciones y en el de las abscisas los tiempos correspondientes, obtendremos una línea recta de pendiente negativa e igual numéricamente al valor de la constante de velocidad de orden cero ( $k$ ) y cuya intersección con el eje de las ordenadas, será igual al valor numérico de la concentración inicial. En este caso las unidades de la constante de velocidad son; concentración.tiempo<sup>-1</sup>.

#### REACCIONES DE ORDEN PSEUDOCERO

Aún cuando el verdadero orden de una reacción química sea 1 -  
gual a uno, pueden ocurrir condiciones experimentales que hagan aparecer la reacción como de orden cero, esto es, como independiente de la concentración del reactivo. Estas condiciones se dan, entre otros casos, en las suspensiones farmacéuticas.

#### LA TEMPERATURA COMO UNA VARIABLE QUE AFECTA LA VELOCIDAD DE UNA REACCION QUIMICA.

Una de las condiciones intuitivamente aceptadas para que una reacción química se produzca, es que las moléculas que pueden reaccionar tengan un determinado nivel de energía. Arrhenius postuló que, siendo la velocidad de una reacción función del número de moléculas que reaccionan y que siendo éste a su vez, función del número de moléculas que tienen un nivel energético determinado, la gráfica obtenida representando en el eje de las ordenadas el valor del logaritmo de la velocidad de reacción,

y en las abscisas los recíprocos de las temperaturas absolutas, debería dar una línea recta de pendiente negativa y proporcional a una determinada energía que se denomina energía de activación. La expresión matemática correspondiente, que se conoce con el nombre de Ecuación de Arrhenius es la siguiente en su forma exponencial ;

$$k_1 = A \cdot e^{-\Delta H/RT} \quad (17)$$

y en su forma logarítmica ;

$$\log k_1 = - \frac{\Delta H}{2.303 R} \cdot \frac{1}{T} + \log A \quad (18)$$

en la que  $k_1$  representa la velocidad de la reacción,  $\Delta H$  es el nivel de energía que se denomina "energía de activación",  $R$  es la constante universal de los gases ( $1.987 \text{ cal.grado}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ ),  $T$  es la temperatura absoluta ( $^{\circ}\text{K}$ ) y  $A$  es una constante que está relacionada con la frecuencia de las colisiones entre las moléculas y con la entropía de la reacción.

La existencia de esta relación lineal permite la evaluación de la energía de activación para una reacción química, determinando simplemente la velocidad de la reacción con los métodos analíticos comunes a distintas temperaturas. El valor numérico de la pendiente de la recta obtenida en la representación gráfica del  $\log k_1$  en función de  $1/T$  (esto es  $\Delta H/2.303 R$ ), multiplicado por  $1.987 \text{ cal.grado}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$  dará el valor de la energía de activación de esa reacción química. Una vez conocida esta energía de activación, es posible predecir el valor que tendrá la velocidad de reacción a una temperatura dada si se conoce el valor de la velocidad de reacción a otra temperatura, mediante una ecuación derivada de la ecuación (18) ;

$$\log \frac{k_2}{k_1} = \frac{\Delta H}{2.303 R} \left( \frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2} \right) \quad (19)$$

en la que  $k_2$  es la velocidad de la reacción que se quiere predecir a la temperatura  $T_2$  y  $k_1$  es la velocidad de la reacción que se ha medido experimentalmente a la temperatura  $T_1$ .

## CAPITULO III

### PARTE EXPERIMENTAL

Para examinar su degradación, la solución de nitroprusiato de sodio (0.5%) se expuso a la luz y se sometió a diferentes temperaturas - en ampollitas ámbar de 10 ml. El pH de la solución (4.5 - 5.0) fue ajustado con un buffer de citratos.

Los estudios de fotoirradiación se realizaron haciendo uso de una cámara para el revisado de partículas (30 x 40 cm con dos lámparas - de 15 watts de 40 cm de largo) y bajo iluminación fluorescente normal de laboratorio. En la cámara de revisado las ampollitas quedaron a 30 cm de la fuente de la luz, mientras que las ampollitas expuestas a iluminación normal se colocaron sobre una mesa de trabajo para simular las condiciones habituales de manejo.

Para los estudios de estabilidad termal se utilizaron estufas de temperatura controlada. Las temperaturas seleccionadas fueron 45, 60 y 75°C. Se almacenó un número adecuado de muestras en cada una de las diferentes estufas y fueron retiradas para su análisis en intervalos de tiempo adecuados.

Las muestras fueron analizadas espectrofotométricamente. La determinación del pH y la apariencia se hizo en forma paralela. El espectro de absorción de la solución de nitroprusiato de sodio fue determinado en un espectrofotómetro BAUSCH & LOMB Spectronic 2000. La degradación de la solución fue calculada observando el cambio en la absorbancia a 394 nm y haciendo uso de la fórmula propuesta por Frank y cols.

$$\% \text{ Degradado} = \frac{\text{absortividad molar de la muestra} - 20.4}{0.8}$$

0.8



### Confiabilidad del método

Cuando se establece un método analítico es necesario que la confiabilidad de éste se determine estadísticamente. El estudio estadístico involucra el uso de las siguientes ecuaciones;

Desviación estándar (%);

$$DS\% = \frac{100}{\bar{x}} \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \quad \text{para } i = 1, 2, \dots, n$$

Error estándar;

$$E_s = \frac{DS\%}{\sqrt{n}}$$

Intervalo de confianza para un 95% de confiabilidad;

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

Para el método analítico del nitroprusiato de sodio se utilizaron los datos de absorbancia obtenidos de diez soluciones recién preparadas y protegidas de la luz.

### Linealidad del método

La linealidad del método se determina para saber si existe una correlación entre la concentración y la absorbancia, es decir, que cumple con la Ley de Beer. Se hace uso del análisis de regresión lineal intentando determinar la mejor línea, en el sentido que resulte tan cercana como sea posible a todos los puntos. Se determina si los puntos siguen una línea recta o no y para esto se calcula el coeficiente de correlación "r".

Cuando hay una perfecta correlación entre las dos variables existe una relación lineal perfecta y "r" es igual a 1. Cuando las dos variables son completamente independientes "r" es igual a cero.

La linealidad del método o adherencia a la Ley de Beer se da -

terminó en forma separada para ;

- a) Soluciones recién preparadas que no han sufrido degradación (valoración inicial).
- b) Soluciones que ya presentan degradación.

La determinación se hizo por separado debido a que la degradación se calcula por el incremento en la absorbancia a 394 nm de acuerdo con la fórmula antes mencionada.

Ejemplo ;

- a) Solución recién preparada (valoración inicial).

$$A_{\text{problema}} = 0.342$$

$$\% = \frac{0.342}{0.342} \times 100 = 100\%$$

$$A_{\text{estándar}} = 0.342$$

Una valoración inicial del 100% implica una concentración inicial de 5 mg/ml. La concentración en moles/litro es  $5/297.95 = 0.01678$  donde 297.95 es el peso molecular del nitroprusiato de sodio, la absorptividad molar ( $\epsilon$ ) del nitroprusiato de sodio sin degradar a 394 nm se puede calcular de la siguiente ecuación ;

$$A = \epsilon bc$$

despejando

$$c = \frac{A}{bc} = \frac{0.342}{(1)(0.01678)} = 20.4$$

- b) La misma solución, pero ya con degradación.

$$A_{\text{problema}} = 0.365$$

$$c_{\text{problema}} = ?$$

$$c = \frac{A}{bc} = \frac{0.365}{(1)(0.01678)} = 21.75$$

$$\% \text{ Degradación} = \frac{21.75 - 20.4}{0.8} = 1.69\%$$

$$\% \text{ de nitroprusiato de sodio sin degradar} = 100 - 1.69 = 98.31\%$$

Para el primer tipo de soluciones se determinó la absorbancia a muestras con diferentes concentraciones de nitroprusiato de sodio y para el segundo tipo se utilizaron diluciones diferentes de una muestra totalmente degradada.

Cuando se habla de una muestra totalmente degradada, se refiere al nitroprusiato que se ha convertido en la especie II (Figura 3) cuyo coeficiente de extinción molar a 394 nm es de  $102 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ . Se tomó este criterio debido a que existe una secuencia compleja de sucesos antes de que el ión nitroprusiato se convierta en el acuapentacianoferrato que es el producto final de la degradación junto con la liberación de óxido nítrico como se vió en el capítulo anterior. Además, el compuesto II es la etapa inicial de la degradación del nitroprusiato de sodio. De esta forma se protege más a la solución al considerar que ya existe degradación total aún antes de la aparición de óxido nítrico en la misma.

## CAPITULO IV

### RESULTADOS

Los resultados del análisis estadístico para determinar la confiabilidad del método se muestran en la Tabla IV. Estos resultados indican que el método analítico es confiable, ya que el intervalo de confianza para un 99% es menor que la desviación estándar.

**TABLA IV. Análisis estadístico para la confiabilidad del método analítico.**

$x$	$(x - \bar{x})$	$(x - \bar{x})^2$
1.- 0.345	0.003	0.000009
2.- 0.342	0	0
3.- 0.345	0.003	0.000009
4.- 0.340	-0.002	0.000004
5.- 0.341	-0.001	0.000001
6.- 0.344	0.002	0.000004
7.- 0.342	0	0
8.- 0.341	-0.001	0.000001
9.- 0.341	-0.001	0.000001
10.- 0.341	-0.001	0.000001
$\bar{x} = 0.342$		$\Sigma = 0.000030$

$$DS\% = 0.5338$$

$$E_s = 0.1676$$

$$IC_{99\%} = 0.3788$$

La linealidad del método o adherencia a la Ley de Beer se demuestra con los resultados obtenidos (Tabla V). Las figuras 5 y 6 muestran las líneas obtenidas después de graficar los datos de absorbancia, contra concentración.

TABLA V. Resultados de la linealidad del método o adherencia a la Ley de Beer.

NPS sin degradar		NPS degradado	
mg/ml	Absorbancia	mg/ml	Absorbancia
2	0.138	2	0.348
4	0.277	4	0.689
6	0.418	6	1.025
8	0.557	8	1.343
10	0.691	10	1.684

Los cambios observados en la solución después de la fotoirradiación se ilustran en la figura 7. El estudio de fotoirradiación indica que la velocidad de degradación es lineal por un periodo aproximado de 6.5 horas para los dos tipos de condiciones a los que fueron sometidas las muestras. La velocidad de degradación fue más baja en las muestras expuestas a la iluminación normal de laboratorio que para aquellas muestras contenidas dentro de la cámara de revisado debido a que la intensidad de la luz era menor (Tabla VI). Estos resultados concuerdan con reportes anteriores.

Los resultados del estudio de estabilidad térmica así como los de la determinación del pH se encuentran registrados en la Tabla VII. Estos resultados indican que el nitroprusiato de sodio en solución también puede ser afectado por temperaturas elevadas, lo cual no concuerda con estudios anteriores.

Se dejaron unas muestras a temperatura ambiente y protegidas de la luz para comparar los resultados del análisis de éstas con aquellos obtenidos de las muestras a temperaturas más altas.

TABLA VI. Datos de estabilidad de soluciones de nitroprusiato de sodio al 0.5% frente a la luz.

Horas	En área de trabajo normal	En cámara de revisado
	% NPS retenido	% NPS retenido
0	100.58	100.58
1.17	99.46	94.68
2.17	98.17	89.64
3.17	97.85	85.12
5.5	96.09	77.50
6.5	95.49	73.84
7.5	95.42	72.54
8.67	95.86	67.20
9.67	96.16	66.83
10.67	95.27	64.83
11.67	93.57	60.89

En el estudio de estabilidad termal la determinación del orden de reacción se hizo utilizando el método gráfico y haciendo uso del análisis de regresión. Se ensayó para cero y primer orden, para cero orden se graficó el contenido (%) de nitroprusiato de sodio sin alterar contra el tiempo (Fig. 8) y para primer orden se graficó el logaritmo de la concentración (%) contra el tiempo (Fig. 9). Los resultados que se obtuvieron se registran en la Tabla VIII y estos indican que el orden de reacción para la solución de nitroprusiato de sodio es de cero orden. Como se vió en el capítulo II, la expresión de velocidad de reacción que corresponde a una reacción de cero orden es la siguiente;

$$c = -kt + c_0$$

TABLA VII. Efecto de la temperatura sobre el contenido (%) de nitropry - siato de sodio sin degradar y el pH de la solución.

días	% NPS retenido				pH			
	T amb.	45°C	60°C	75°C	T amb.	45°C	60°C	75°C
0	100	100	100	100	4.64	4.64	4.64	4.64
3	-	-	-	95.39	-	-	-	4.60
5	-	-	-	88.37	-	-	-	4.68
7	99.95	99.31	98.22	84.78	4.57	4.59	4.59	4.75
10	-	-	-	77.99	-	-	-	4.88
17	99.65	98.74	94.61	-	4.53	4.53	4.58	-
31	99.71	98.26	90.52	-	4.62	4.63	4.69	-
60	99.58	95.31	86.18	-	4.57	4.59	4.70	-
90	99.71	93.02	71.65	-	4.57	4.62	4.75	-

Para calcular la energía de activación se graficó el logaritmo de las constantes de velocidad de reacción contra el recíproco de las temperaturas en grados absolutos (Figura 10). Se obtuvo una energía de activación de 24.75 kcal/mol, este resultado hizo posible la aplicación de las técnicas habituales del envejecimiento acelerado.

TABLA VIII. Líneas rectas obtenidas simulando reacciones de cero orden.

	45°C	60°C	75°C
r	-0.9942	-0.9830	-0.9938
b	100.0901	100.2787	100.6224
m	-0.0776	-0.2951	-2.2633
k	0.0776	0.2951	2.2633
log k	-1.1103	-0.5301	0.3547

TABLA IX. Líneas rectas obtenidas simulando reacciones de primer orden.

	45°C	60°C	75°C
r	-0.9938	-0.9759	-0.9930
b	2.0005	2.0038	2.0046
m	$-3.4915 \times 10^{-4}$	$-14.9975 \times 10^{-4}$	$-110.7586 \times 10^{-4}$
k	$8.0409 \times 10^{-4}$	$34.5393 \times 10^{-4}$	$255.0771 \times 10^{-4}$
log k	-3.0947	-2.4617	-1.5933

La constante de velocidad de reacción para 25°C se determinó extrapolando de la gráfica de Arrhenius (Figura 10), una vez obtenido este valor se calculó el tiempo necesario para que la concentración de la droga sea igual al 95% de la concentración inicial por medio de la siguiente fórmula;

$$t_{95} = \frac{0.05(C_0)}{k}$$

en la que  $C_0$  es la concentración inicial de la droga (%) y  $k$  es la constante de velocidad de reacción para 25°C.

$$C_0 = 100$$

$$k = 4.9674 \times 10^{-3} \text{ días}^{-1}$$

$$t_{95} = 1006.56 \text{ días}$$

$$= 2.76 \text{ años}$$



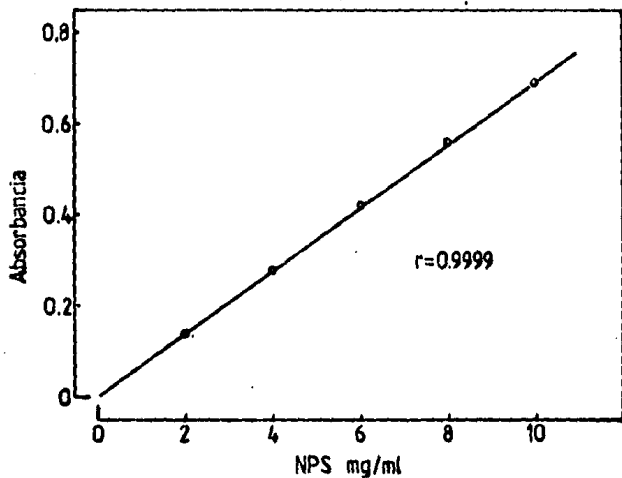


FIGURA 5. Adherencia a la Ley de Beer del Nitroprusiato de Sodio

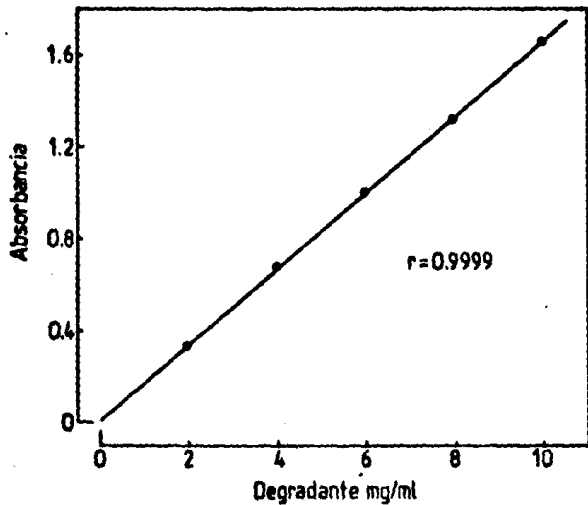


FIGURA 6. Adherencia a la Ley de Bee, del Degradante (Compuesto II)

ESTA TESIS  
NO DEBE  
SALIR DE LA  
BIBLIOTECA

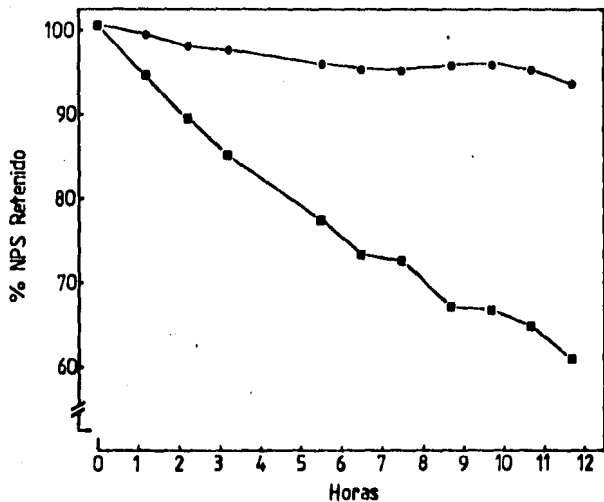


FIGURA 7. Cambios en el % de Nitroprusiato de Sodio después de la Fotoirradiación  
Clave: ●, Iluminación normal; ■, En cámara de revisado

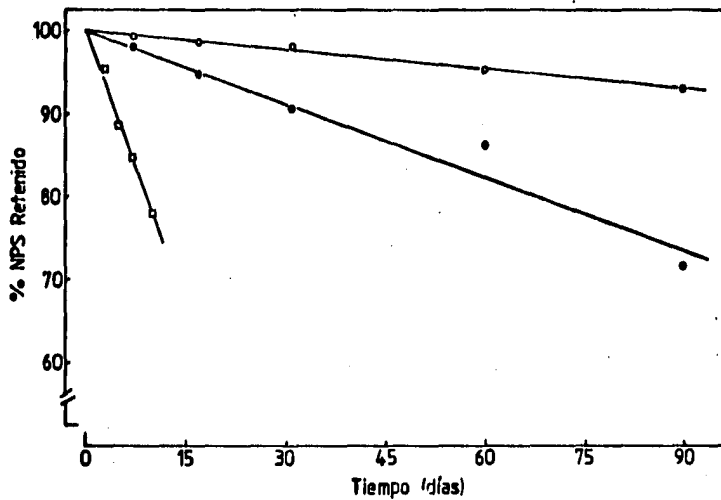


FIGURA 8. Líneas Rectas obtenidas simulando Reacciones de Cero Orden  
Clave:  $\square$ , 45°C;  $\bullet$ , 60°C;  $\triangle$ , 75°C

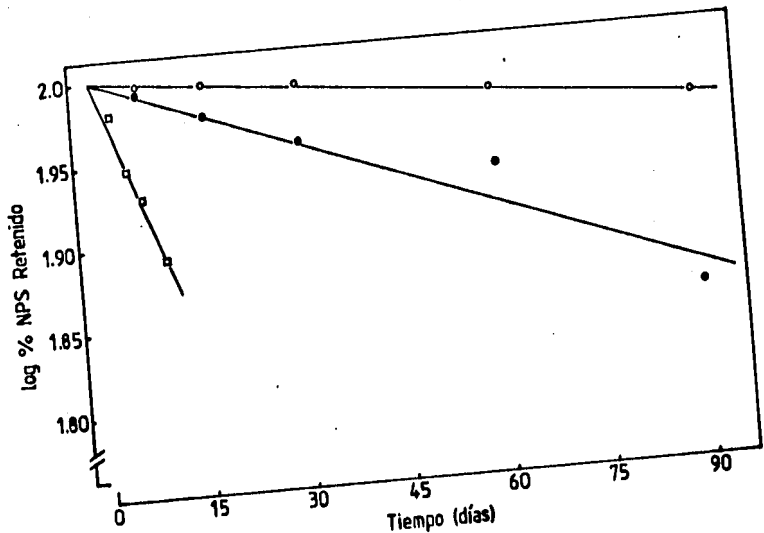


FIGURA 9. Líneas Rectas obtenidas simulando Reacciones de Primer Orden  
 Clave: ●, 45°; ■, 60°; □, 75°C

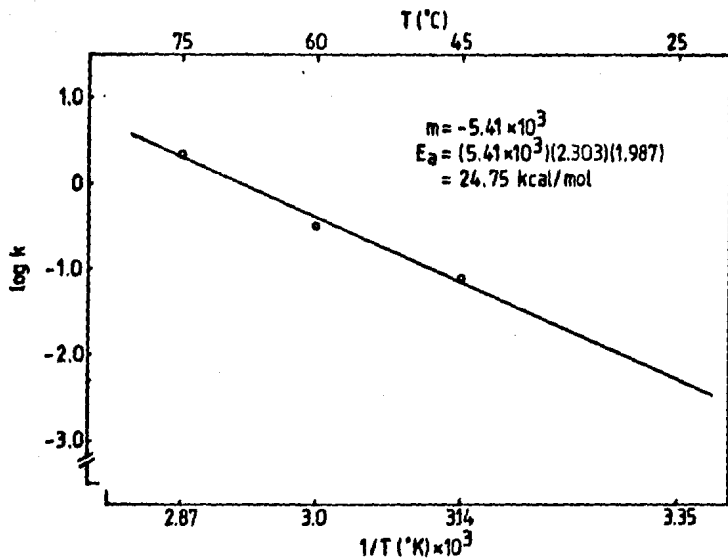


FIGURA 10. Gráfica de Arrhenius. Determinación de la Energía de Activación

## CAPITULO V

### CONCLUSIONES

A partir del estudio realizado se puede concluir que el nitroprusiato de sodio en solución se puede ver afectado por la luz así como por temperaturas elevadas, esto se comprobó al dejar unas muestras a temperatura ambiente como control en el estudio de estabilidad termal.

El método gráfico con ayuda del análisis de regresión indicó que la velocidad de degradación para esta solución de nitroprusiato de sodio es de cero orden, resultando una energía de activación de 24.75 kcal/mol, que cae dentro de los límites aceptables (10 - 30 kcal/mol) para poder aplicar las técnicas habituales del envejecimiento acelerado.

Se determinó el  $t_{95}$  debido a que los límites para el nitroprusiato de sodio son de 95 - 105% de acuerdo con la norma interna del laboratorio interesado en el producto, la concentración inicial de la droga en la solución es del 100% y el cálculo de un  $t_{90}$  dejaría fuera de límites a la formulación.

El resultado del periodo de vida útil (2.76 años) indica que la solución posee una buena estabilidad cuando ésta se encuentra a temperatura ambiente y protegida de la luz.

## C A P I T U L O VI

### BIBLIOGRAFIA

1. Ivankovich, A. D. ; Nitroprusiato de sodio y otros hipotensivos de acción corta. Salvat Editores S. A., Clínica anestesiológica, volumen 3/número 2, 1979. Pp. 1-14.
2. Florey, K. ; Analytical Profiles of Drug Substances. Academic Press, volume 6, 1977. Pp. 488-507.
3. Sbarbati, N. E. ; Estabilidad de medicamentos. Argentina, - Editorial "El Ateneo", 1975. Pp. 4-7
4. Kelman, J. ; Farmacotecnia teórica y práctica. México, C.E.C. S.A., tomo VIII, 1981. Pp. 2447-2453.
5. Frank, M. J., Johnson, J. E., y Rubin, S. H. ; Spectrophotometric determination of sodium nitroprusside and its photodegradation products. J. Pharm. Sci. 65 ; 44-48, 1976.
6. Arnold, W. P., Longnecker, D. E., Epstein, R. M. ; Photodegradation of sodium nitroprusside ; Biologic activity and cyanide release. Anesthesiology. 61 ; 254-260, 1984.
7. U.S.P. XX, Mack Publishing Company, Easton, Pa., p.734.



## **copi•offset express**

TESIS • MEMORIAS • INFORMES  
AV. MEXICO No. 2210  
Casi Esquina Con America  
Tel. 15-19-68

GUADALAJARA JAL  
COPIAS TESIS  
TRANSCRIPCIONES  
HELIOGRAFICAS  
ENCADERNACION  
EN REGULADOS  
REDUCCIONES  
EN MICADOS  
IMPRESIONES DE:  
FORMAS INTERNAS  
FACTURAS, VOLANTES  
PASAPOS, BU TESIS  
EN MAQUINA IBM



USAMOS EQUIPOS XEROX Y OFFSET

• REPRODUCCION • REPRODUCCION DE FOTOS  
• PASTAS DE • REPRODUCCION DE MEMORIAS  
• SERVICIO DE PAGO EN • SERVICIO DE PAGO EN

**HELIOGRAFICAS**

• COPIAS BONO  
• PAPELERIA PARA SU EMPRESA  
• REDUCCIONES  
• AMPLIFICACIONES