

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO PARA DETERMINAR PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN EN MEPIVACAÍNA 3%

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF AN ANALYTICAL METHOD TO DETERMINE DEGRADATION PRODUCTS IN MEPIVACAINE 3%

Leisy Baró Rodríguez^{a,*} (0000-0002-5009-1196)
Yosvania Hevia Jiménez^b (0000-0003-4332-2360)
Susset Evans Pérez^c (0000-0002-7516-9041)
Luis Alberto Torres Gómez^d (0000-0003-4058-921X)

^{a,c}Unidad de Desarrollo e Innovación-Empresa Laboratorios AICA. Ave 39 A No. 4602 e/ 46 y 48, CP 11300, Playa, La Habana, Cuba.

^dInstituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de la Habana, Calle 222 y 23, CP 17100, La Lisa, La Habana, Cuba.

^{a,*} leisyb@aica.cu.

Recibido: 20 de febrero de 2024;

Aceptado: 13 de junio de 2024;

RESUMEN

La solución inyectable de Mepivacaína 3%, es un anestésico local tipo amida que en odontología está indicado para la anestesia local por infiltración o bloqueo nervioso de toda la cavidad bucal y como anestésico en la mandíbula superior e inferior. Al igual que todos los anestésicos locales, la Mepivacaína bloquea la iniciación y la producción de los impulsos nerviosos mediante una disminución de la permeabilidad de la membrana neuronal a los iones de sodio, de esta manera estabiliza reversiblemente la membrana. La UEB Laboratorios Liorad, es la encargada de producir este fármaco y la Unidad de Desarrollo e Innovación (UDI), la responsable de realizar los estudios de estabilidad; ambas pertenecientes a la Empresa AICA+. La industria biofarmacéutica cubana trabaja en la fabricación de productos que permitan satisfacer las necesidades del Sistema de Salud Nacional y en la actualidad todas las instituciones reguladoras de medicamentos, nacionales e internacionales exigen la presentación de resultados de los productos de degradación en los estudios de estabilidad para las formulaciones terminadas. Con vista de cumplimentar las regulaciones establecidas, nos propusimos desarrollar un método descrito en la Farmacopea Británica (BP 2015), de Sustancias Relacionadas para el ingrediente farmacéutico activo del Clorhidrato de Mepivacaína y validarlo cualitativamente en el producto terminado. Se efectuó la validación del método analítico mediante la evaluación de los parámetros de especificidad y límite de detección. Los resultados demostraron la especificidad del método al no observarse interferencias de los excipientes de la formulación. Al evaluar el lote con el método de sustancias relacionadas se obtuvo que la muestra cumple el criterio de aceptación determinado con los límites de detección, demostrando la utilidad del método en el estudio de estabilidad del producto.

Palabras claves: productos de degradación; validación; Mepivacaína 3%.

ABSTRACT

Mepivacaine 3% injectable solution is an amide-type local anesthetic that in dentistry is indicated for local anesthesia by infiltration or nerve block of the entire oral cavity and as an anesthetic in the upper and lower jaw. Like all local anesthetics, Mepivacaine blocks the initiation and production of nerve impulses by decreasing the permeability of the neuronal membrane to sodium ions, thereby reversibly stabilizing the membrane. The UEB Laboratorios Liorad is in charge of producing this drug and the Development and Innovation Unit (UDI) is responsible for carrying out the stability studies; both belonging to the AICA+ Company. The Cuban biopharmaceutical industry works in the manufacture of products that allow satisfying the needs of the National Health System and currently all national and international drug regulatory institutions require the presentation of results of degradation products in stability studies for the finished formulations. In order to comply with the established regulations, we set out to develop a method described in the British Pharmacopoeia (BP 2015), of Related Substances for the active pharmaceutical ingredient of Mepivacaine Hydrochloride and validate it qualitatively in the finished product. The validation of the analytical method was carried out by evaluating the parameters of specificity and limit of detection. The results demonstrated the specificity of the method by not observing interference from the excipients of the formulation. When evaluating the batch with the method of related substances, it was obtained that the sample meets the acceptance criteria determined with the detection limits, thus demonstrating the usefulness of the method for the study of product stability.

Keywords: degradation products; validation; Mepivacaine 3%.

INTRODUCCIÓN

En 1855 se aisló el primer anestésico local, la cocaína. Años después, en 1884, se introdujo por primera vez los anestésicos locales en la práctica clínica, a pesar de que se tiene constancia que en la antigüedad ya se usaban ungüentos y aceites que contenían ciertas cantidades de sustancias con efecto anestésico local. (Assunção et al, 2010). Los anestésicos locales impiden que el impulso nervioso se genere y se conduzca, al disminuir el incremento de la permeabilidad de las membranas bloqueando los canales de Na⁺ (Smerilli & Sacot, 2014; Goodman, 2007). Es por ello que la Industria Farmacéutica ha desarrollado fármacos que ayudan a mejorar la calidad de vida de aquellas personas tratadas en ortodoncia evitando o disminuyendo el dolor provocado tras la realización de extracciones, en procedimientos quirúrgicos y obstétricos. Cuba cuenta con una industria biofarmacéutica de gran importancia para el desarrollo de muchos de estos fármacos para ello, utiliza una alta tecnología a partir del desarrollo científico-técnico del país, el cual tiene como reto transformar el potencial alcanzado en una verdadera fortaleza económica, lo que le brinda un gran respaldo al sistema de salud cubano, consolidándolo en el ámbito mundial. (IVEX, 2005; Baró, 2017) Este reto implica que se utilicen métodos y se desarrollen nuevas técnicas con vista a obtener un medicamento eficaz, seguro y capaz de cumplir con las regulaciones establecidas, para así lograr la introducción de nuevos productos genéricos. En este contexto es de suma importancia la identificación de los productos de degradación. El control y monitoreo de impurezas en los ingredientes farmacéuticos activos y productos farmacéuticos terminados es un problema crucial en el desarrollo y manufactura de fármacos. Kashyap, (2012), por lo que se hace necesario contar con métodos analíticos que permitan determinar los productos de degradación en las formas terminadas y a su vez realizar la validación de dichas técnicas. La UEB Laboratorios Liorad, dispone del Registro Sanitario de Medicamento para la producción de Mepivacaína 3% solución inyectable, un anestésico local del tipo amida de larga duración, a su vez, la Unidad de Desarrollo e Innovación (UDI), ambas pertenecientes a la Empresa Laboratorios AICA+, es la encargada de desarrollar nuevos productos de interés farmacéutico, así como validar los métodos analíticos (CECMED, 2013; CECMED 2014) empleados en los estudios de estabilidad. En las farmacopeas no se describe una metodología para determinar los productos de degradación en la Mepivacaína 3%. Posterior a una revisión de técnicas analíticas se estableció un método, tomando como referencia el descrito en la Farmacopea Británica (BP) para la evaluación de las sustancias relacionadas en el ingrediente farmacéutico activo de Clorhidrato Mepivacaína. Por la necesidad de contar con una técnica de ensayo para la determinación de los productos de degradación, se propone como objetivo desarrollar un método para la determinación de los productos de degradación del anestésico dental, Mepivacaína al 3 %, realizar la validación del método según (BP, 2015) y aplicar el método a un lote del producto en estudio de estabilidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Como sustancia de referencia química se utilizó el Clorhidrato de Mepivacaína (Patrón de Referencia Secundario, Lote: 20150101-08-15).

Reactivos

Hidróxido de sodio (NaOH) 2N (SV, Lote: 0000398829, E.U.A)
Acetonitrilo (LiChrosolv Isocratic grade for liquid chromatography, Lote: K48361691, USA).
Ácido clorhídrico (HCl) (fumante 37 %, Lote: 1Z000546, AppliChem)
Peróxido de hidrógeno (H₂O₂) (solución 30 %, Lote: 61530, Riedel-de Haën)
Ácido Ortofosfórico (H₃PO₄) (Lote: K46664863519, Emprove, MERCK)
Cloruro de sodio (NaCl) (Lote: K4799900, MERK, Alemania)
Metilparabeno (Lote: 15060112, FAGRON, España)
Propilparabeno (Lote: 0000399342, Panreac, España)
Ácido clorhídrico (HCl) (Lote: 12000546, Applichen, Alemania)
Peróxido de hidrógeno (H₂O₂) (Lote: 0000410713, Panreac, España)

Equipos

Balanza analítica (Sartorius, Alemania)
Agitador magnético (Retomed, Cuba).
Baño Ultrasónico (Branson, Estados Unidos).
Cromatógrafo líquido de alta resolución (Knauer, Alemania).
pH metro (Orion 2 Start, Estados Unidos)
Para validar el método analítico se estudiaron los parámetros especificidad y límite de detección. (CECMED, 2014).

El diseño experimental, así como los criterios de aceptación se muestran a continuación:

Tabla 1. Parámetros y criterios de aceptación para la validación del método analítico

Parámetros	Diseño experimental	Criterio de aceptación
Especificidad	Sustancias de referencia. Placebo. Muestras expuestas a condiciones de degradación: hidrólisis ácida y alcalina, oxidación, luz y calor.	No interfieren en la cuantificación.
Límite de detección	Sumar todas las áreas de los picos, exceptuando los picos de Mepivacaína y los placebos. Desechar los picos con un área menor que 0,2 veces la del pico principal obtenido en la solución de referencia (S3).	No mayor que 5 veces el área de Mepivacaína en la solución de referencia (S3). La relación señal –ruido debe ser mayor de 10.

Para el ensayo de especificidad se utilizó como muestra el producto Mepivacaína 3% (lote: M17009) que contiene 30 mg/mL de Clorhidrato de Mepivacaína, el cual fue expuesto a diferentes condiciones de degradación.

Degradación ácida

Para llevar a cabo el proceso de degradación ácida del producto terminado de Mepivacaína 3% , se añadió el contenido de seis carpules en un vaso de precipitado, se tomó una alícuota de 3 mL, se le adicionaron 2 mL de HCL 1 N en un tubo de ensayo, se agitó la solución y se colocó en baño de María durante una hora.

Degradación básica

De manera similar para el proceso de degradación en medio alcalino del vaso de precipitado que contiene la muestra (el contenido de seis carpules), se tomó una alícuota de 3 mL, se le adicionaron 2 mL de NaOH 1 N en un tubo de ensayo, se agitó la solución y se colocó en baño de María durante una hora.

Oxidación

Para realizar el proceso de oxidación en el producto terminado de Mepivacaína 3% se siguieron los mismos pasos de las degradaciones anteriores, del vaso de precipitado que contenía la muestra se tomó una alícuota de 3 mL se le adicionaron 2 mL de H₂O₂ al 30 % v/v en un tubo de ensayo, se agitó la solución y se colocó en baño de María durante una hora.

Al final de cada tratamiento se dejaron enfriar las soluciones, se verificó que el pH se mantuviera en un rango de 4,0 y 6,5 (ajustando si fuera necesario). Cada una de estas soluciones se trasvasó a un matraz aforado de 20 mL y se completó volumen con fase móvil. Luego se tomó una alícuota de 5 mL, se trasvasó a un matraz aforado de 10 mL y se completó volumen con fase móvil, para obtener una concentración de 2,25 mg/mL.

Proceso de fotólisis

Para realizar el proceso de fotólisis las muestras (seis carpules), se expusieron a la luz solar directa, durante 24 horas.

Se realizó un pull y se tomó una alícuota de 3 mL, que se trasvasó a un matraz aforado de 20 mL completando volumen con fase móvil. Luego se tomó una alícuota de 5 mL, se trasvasó a un matraz aforado de 10 mL y se completó volumen con fase móvil, para obtener una concentración de 2,25 mg/mL.

Proceso de termólisis

Se colocaron los carpules del producto terminado en la estufa a 80 °C por 24 horas. Se mezcló el contenido de los mismos tomándose una alícuota de 3 mL, que se trasvasó a un matraz aforado de 20 mL, y se completó a volumen con fase móvil.

Luego se tomó una alícuota de 5 mL y se trasvasó a un matraz aforado de 10 mL completándose el volumen con fase móvil, para obtener una concentración de 2,25 mg/mL.

Determinación del Límite de detección

Se prepararon tres soluciones. La solución límite de Mepivacaína (0.00225 mg/mL) (solución de referencia S3) se preparó, a partir de la solución de referencia (S1).

La fase móvil (blanco), se inyectó no menos de tres veces en el equipo; y la solución límite de Mepivacaína se inyectó no menos de cinco veces, para determinar la relación señal – ruido, (la cual debe cumplir con la condición de ser mayor de 10).

Al finalizar el ensayo se sumaron todas las áreas de los picos y se eliminaron para el cálculo todos los picos con área menor que 0.2 veces el área del pico principal en el Cromatograma obtenido de la solución límite de Mepivacaína (S3).

Ambas soluciones se explican en el ensayo de sustancias relacionadas.

Determinación de los productos de degradación mediante la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (CLAR)

Con el objetivo de establecer las condiciones en las cuales puede ser determinada la presencia de los posibles productos de degradación de la solución inyectable de Mepivacaína, objeto de estudio de esta investigación, se utilizó una técnica CLAR con modificaciones descrita en la BP, 2015. En la misma se describe un procedimiento para la determinación de sustancias relacionadas para el IFA, que en este estudio fue extrapolada al producto terminado.

Preparación de las muestras

Se preparó la solución de referencia pesando 22,5 mg de Clorhidrato de Mepivacaína (RS) y se trasvasó cuantitativamente a un matraz aforado de 10 mL y se completó volumen con fase móvil.

Soluciones de ensayo, sin degradar

Para la preparación de las muestras de Mepivacaína 3% se mezcló el contenido de seis carpules, se tomó una alícuota de 3 mL, se trasvasó cuantitativamente a un matraz aforado de 20 mL y se completó a volumen con fase móvil. Luego se tomó una alícuota de 5 mL, se trasvasó a un matraz aforado de 10 mL y se completó a volumen con fase móvil.

Preparación de los placebos

Se pesaron los excipientes Cloruro de Sodio, Metilparabeno, y Propilparabeno en correspondencia a las cantidades que se utilizan en la formulación, para el ensayo se prepararon 50 mL de cada excipiente.

Preparación de la fase móvil

Para la preparación de la fase móvil, primero se preparó una solución amortiguadora, para la cual se tomó 1,3 mL de ácido ortofosfórico en 1000 mL de agua destilada, obteniéndose una solución de 2,25 g/L. Se ajustó el pH de esta solución a 7,6 con hidróxido de sodio 2N, se midieron 350 mL de Acetonitrilo que se mezclaron con 650 mL de solución amortiguadora. Al final se filtró la solución.

Condiciones cromatográficas

Para el desarrollo de esta técnica se utilizó un equipo de CLAR, compuesto por una bomba de doble pistón recíprocante Smartline K-1000, un detector UV-VIS con arreglo de diodo (DAD) de longitud de onda variable K-2600, para el estudio se trabajó a una longitud de onda ($\lambda=220$ nm) y un autoinyector con un volumen de inyección de 20 μ L. La temperatura del horno se mantuvo a 25°C y la velocidad de flujo a 1 mL/min. El tiempo de corrida fue tres veces el tiempo de retención del pico de Mepivacaína.

Determinación de Sustancias Relacionadas

Para realizar este ensayo se prepararon tres soluciones de referencia. La solución de referencia (S1) se preparó tomando 3 mL de la muestra de ensayo y se disolvió en 20 mL de fase móvil, luego se tomó una alícuota de 5 mL y se diluyó en 10 mL de fase móvil, quedando en una concentración de 2.25 mg/mL. La solución de referencia (S2) se preparó tomando 1 mL de la solución anterior (S1) y se disolvió en 100 mL con fase móvil, obteniendo una concentración de 0,0225 mg/mL y para la solución de referencia (S3) se tomó 1 mL de la solución (S2) y se diluyó en 10 mL con fase móvil obteniéndose una concentración de 0,00225 mg/mL.

Todas las soluciones fueron colocadas en el autoinyector en el siguiente orden:

- 1- Solución blanco (fase móvil).
- 2- Muestras placebos.

- 3- Solución de referencia de Mepivacaína (RS)
- 4- Solución límite de Mepivacaína (S3)
- 5- Soluciones de ensayo, sin degradar.
- 6- Soluciones de ensayo, degradadas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El producto terminado de Mepivacaína 3% es una solución transparente e incolora libre de partículas visibles y burbujas, cada cartucho de solución inyectable contiene: Mepivacaína Clorhidrato, Cloruro de Sodio, Metilparabeno, Propilparabeno y Agua para inyección c.s.p. 1,8 mL.

Durante el proceso de validación del método analítico para determinar los productos de degradación se evaluaron los parámetros: especificidad y límite de detección utilizando las muestras degradadas y sin degradar (CECMED, 2014).

En las figuras 1 y 2 se presentan los Cromatogramas de la solución de referencia y del producto terminado de Mepivacaína sin degradar, donde se evidencia la similitud en sus áreas y, la coincidencia entre el tiempo de retención de la muestra y del patrón de referencia.

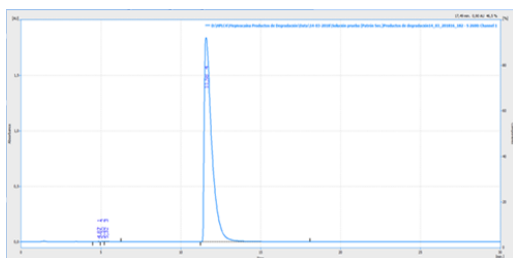


Fig. 1. Cromatograma correspondiente a la Solución de Referencia.
(Área= 47773,18 mAU.s)

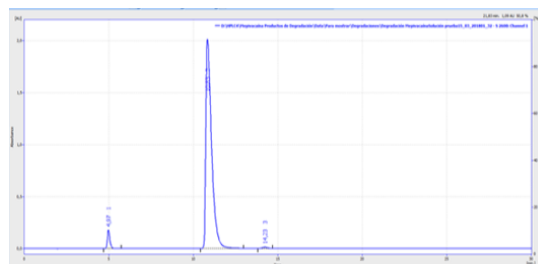


Fig. 2. Cromatograma correspondiente al producto terminado Lote M17009
(Área= 48161.740 mAU.s)

En el análisis de las muestras degradadas del lote de Mepivacaína 3% M17009, se obtuvieron los cromatogramas que se muestran a continuación:

El cromatograma de la figura 3, muestra la degradación básica realizada a la muestra del producto terminado. Donde se evidencia la disminución del área del pico principal con respecto a la muestra sin degradar, en la misma aparece la señal del metilparabeno con un tiempo de retención aproximado de 5 min, la cual desaparece totalmente al estar en presencia del medio básico.

Entre los tiempos de retención de 1 a 4 min aparecen picos secundarios que no se muestran en el cromatograma de la figura 2 y que no interfieren en el análisis del pico principal.

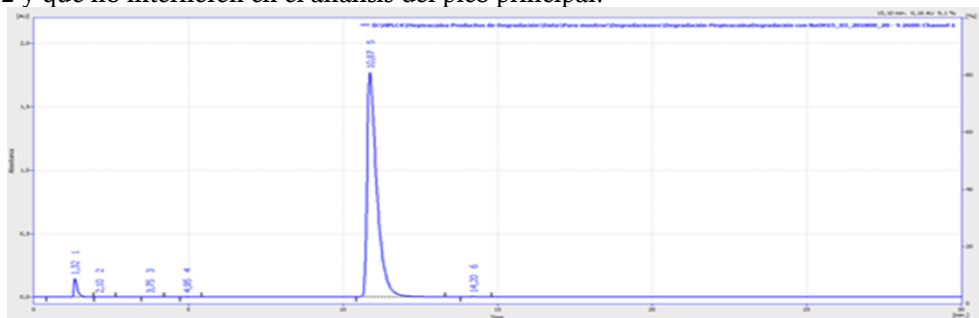


Fig. 3. Cromatograma de la degradación alcalina. (Área= 39082.54 mAU.s).

El cromatograma de la figura 4, muestra la degradación ácida realizada a la muestra del producto terminado. Donde se evidenció la aparición de una señal antes de transcurrir los primeros 5 minutos, además, se observó una disminución del pico principal con respecto al cromatograma de la figura 2, de aquí la diferencia existente entre sus áreas.

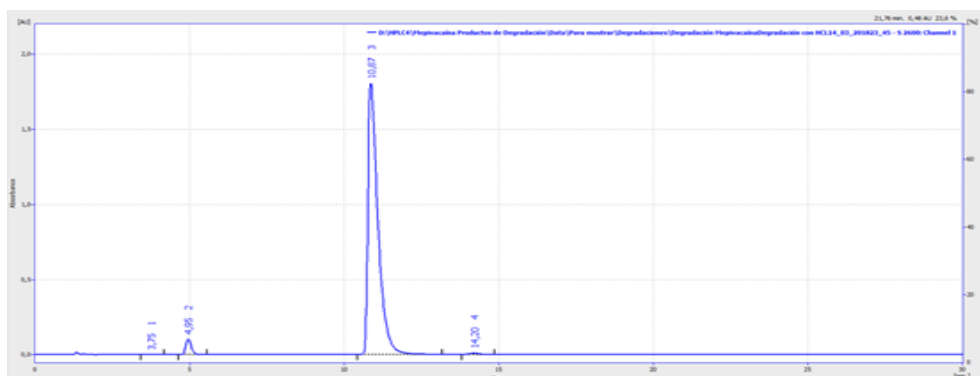


Fig. 4. Cromatograma correspondiente a la degradación ácida. (Área=40877.113 mAU.s)

Estos resultados (Fig. 3 y 4) sugieren que el pH del medio tuvo influencia en la estabilidad química del analito. Al someter la muestra de Mepivacaína a un proceso de oxidación con peróxido de hidrógeno, en el cromatograma obtenido (Fig. 5), se observa la degradación del analito, debido a la disminución del área y la aparición de señales con tiempo de retención menores. Estos resultados demuestran que el principio activo fue sensible al medio oxidante y el método fue capaz de detectar estos pequeños cambios en el área.

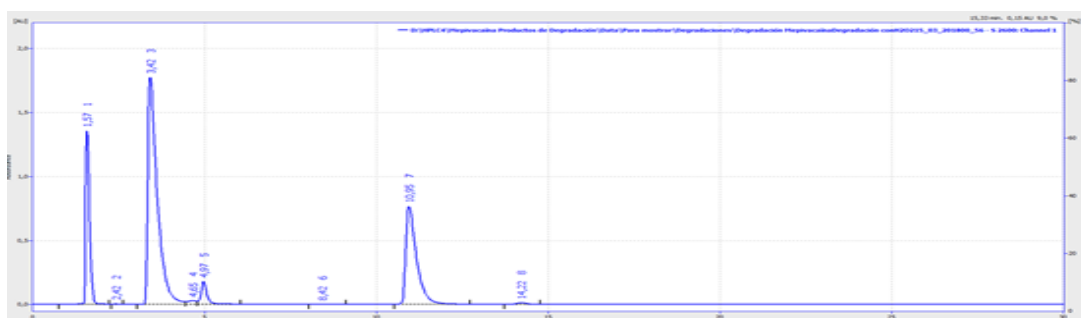


Fig. 5. Cromatograma de la muestra sometida a la oxidación. (Área=16692.329 mAU.s)

Los resultados obtenidos para las muestras degradadas a la luz y temperatura mostradas en la Figura 6 y 7 respectivamente, indicaron los efectos de ambos factores en la degradación del producto terminado. Sin embargo, la temperatura tuvo mayor impacto que la luz. No obstante, el método fue suficientemente selectivo porque no aparecen señales que interfieran en el rango de interés analítico, la única diferencia es que, durante el proceso de exposición de las muestras a la luz, aumenta el área de la señal del pico principal en comparación con la del área obtenida en el cromatograma de la muestra sin degradar.

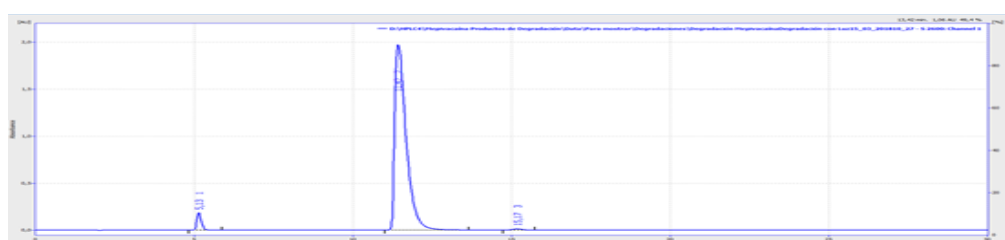


Fig. 6. Cromatograma de la muestra en el proceso de fotólisis. (Área=49571.356 mAU.s)

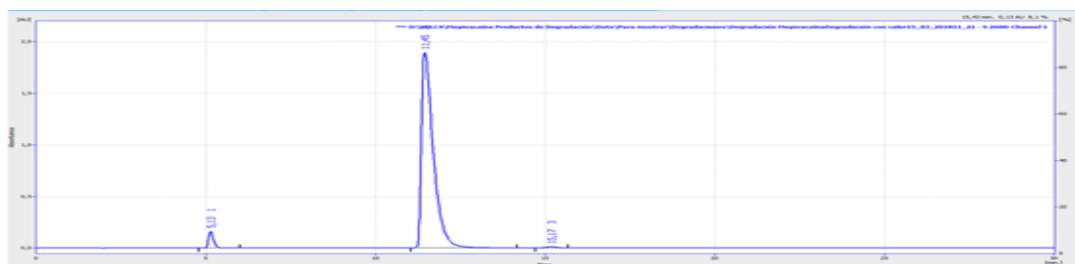


Fig. 7. Cromatograma de la muestra en el proceso de Termólisis. (Área= 46217,613 mAU.s)

La figura 8 muestra el cromatograma correspondiente a la solución de metilparabeno, se evidenció que el mismo no interfiere en la señal del producto terminado ya que su tiempo de retención es aproximadamente 5 minutos.



Fig. 8. Cromatograma del excipiente Metilparabeno

De forma similar ocurre en el cromatograma de la figura 9 (solución de Propilparabeno) en que se manifestó la aparición de la señal al transcurrir un tiempo de retención aproximadamente de 15 minutos.

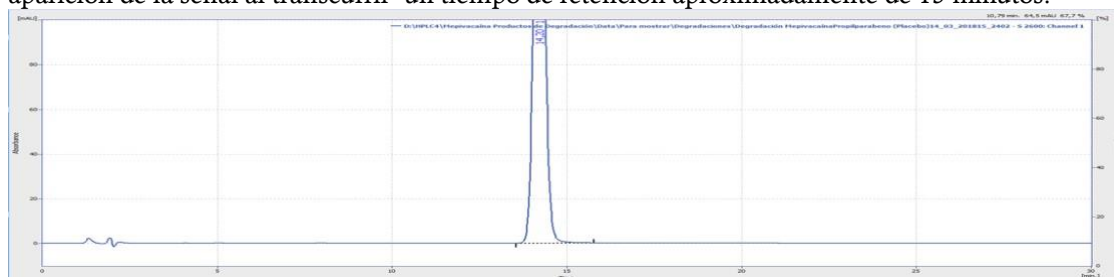


Fig. 9. Cromatograma del excipiente Propilparabeno

Analizando el cromatograma que aparece en la figura 10 se observa la aparición de pequeñas señales entre los primeros 3 minutos y al igual que en las soluciones anteriores no hubo interferencia con la señal del pico principal del producto terminado.

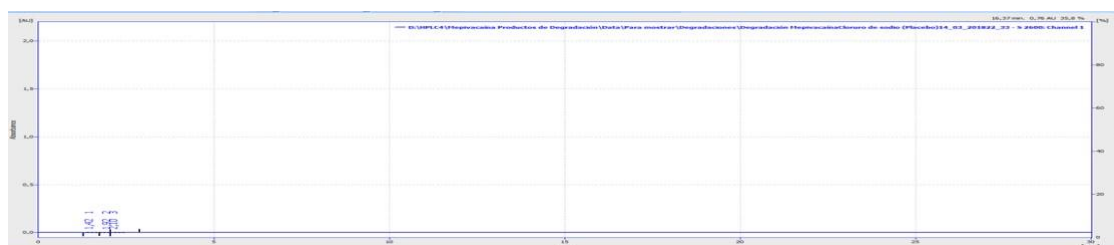


Fig. 10. Cromatograma del excipiente Cloruro de sodio

En la tabla 2 se muestran los porcentajes (%) de la variación del área correspondiente al lote de Mepivacaína 3% posterior a la exposición con los agentes degradantes.

Tabla 2. Resultados de la especificidad

Soluciones	Lote: M17009		
	Área (mAU.s)	Conc.(%)	Variación de área (%)
Solución de Referencia	47773,180	-	-
Producto terminado (sin degradar)	48161,740	100.8%	-
Degradación Básica	39082,534	81.8%	19.0%
Degradación ácida	40877,113	85.6%	15.2%
Oxidación (Peróxido)	16692,329	34.9%	65.9%
Termólisis	46217,613	96.7%	4.1%
Luz	49571,356	103.8%	3.0%

El método demostró ser específico para la evaluación del producto Mepivacaína 3%, ya que permite detectar impurezas de degradación provenientes de la exposición a condiciones adversas sin la interferencia de las mismas en la muestra analizada.

Con el estudio de especificidad se comprobó que la Mepivacaína 3% se degrada por la acción de ácidos, bases y agentes oxidantes, observándose una marcada disminución del área del principio activo en el proceso de oxidación. En relación a las muestras expuestas a la luz y al calor no se evidencia una variación significativa de las áreas del pico principal. En algunos cromatogramas aparecen picos secundarios a otros tiempos de retención, lo que demuestra que el método es capaz de detectar la presencia de los productos de degradación en el producto terminado.

No se observó señal de los excipientes de la formulación en la zona de elución del principio activo. Los resultados obtenidos demuestran la especificidad del método y la factibilidad de su aplicación en la determinación cualitativa de los productos de degradación como parte de los parámetros a evaluar en los estudios de estabilidad del producto terminado.

Determinación de los límites de detección del método de análisis

Para la determinación de los límites de detección del método, se preparó la solución límite (S3). En la figura 11 y 12 se muestran los Cromatogramas obtenidos de la solución blanco (fase móvil) y de la solución límite de Mepivacaína (0.0025 mg/mL).

El valor obtenido en la relación señal –ruido fue de 31 que, al estar por encima de 10, cumple con lo que recomienda la bibliografía como mínimo para evaluar la cuantificación de un compuesto. Esta solución límite es la empleada para cuantificar teniendo en cuenta que los picos con un área menor que la del pico principal en el cromatograma obtenido con esta solución límite se deben desechar.

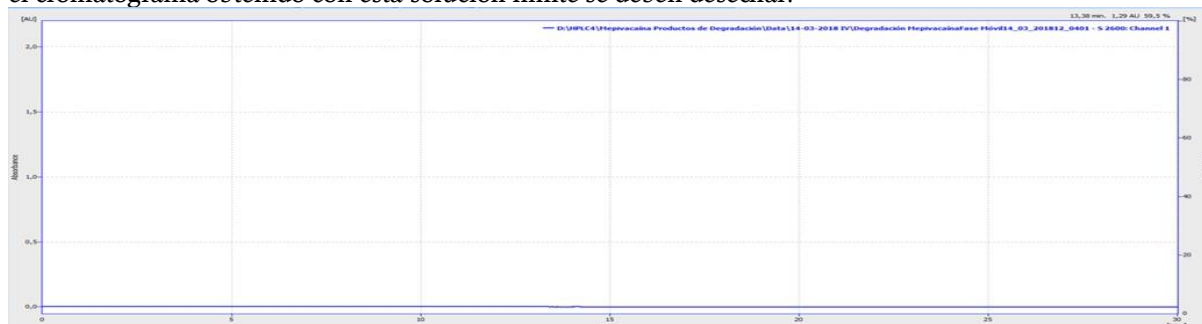


Fig. 11. Cromatograma correspondiente a la Fase Móvil.

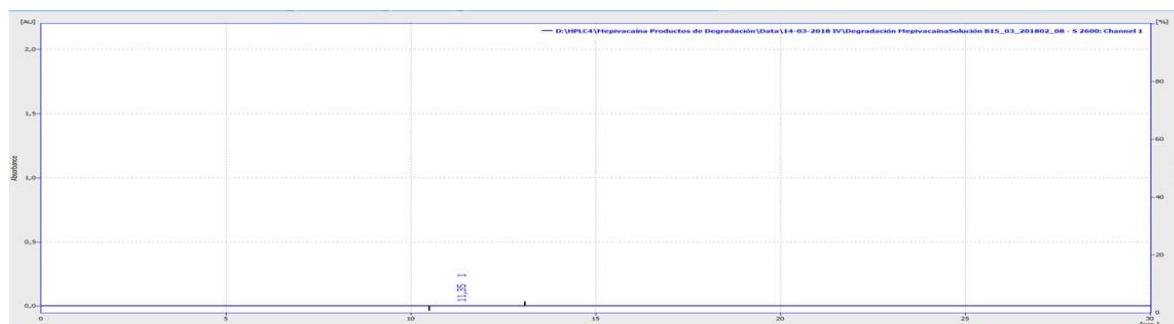


Fig. 12. Cromatograma de la Solución límite de Mepivacaína. (Área= 57,286)

Determinación del ensayo de sustancias relacionadas en el producto terminado

Para la determinación de las sustancias relacionadas en el producto Mepivacaína 3%, se evaluó el lote M17009, para ello se utilizaron las soluciones S1, S2 y S3, con los mismos criterios de aceptación. Luego de obtener los cromatogramas utilizando el CLAR se pudo comprobar que el producto cumple con los límites de aceptación para el ensayo de Sustancias Relacionadas. Los resultados se muestran en las tablas 4 y 5.

Resultados de la evaluación del lote de producto terminado

- Mepivacaína 3% Lote: M17009

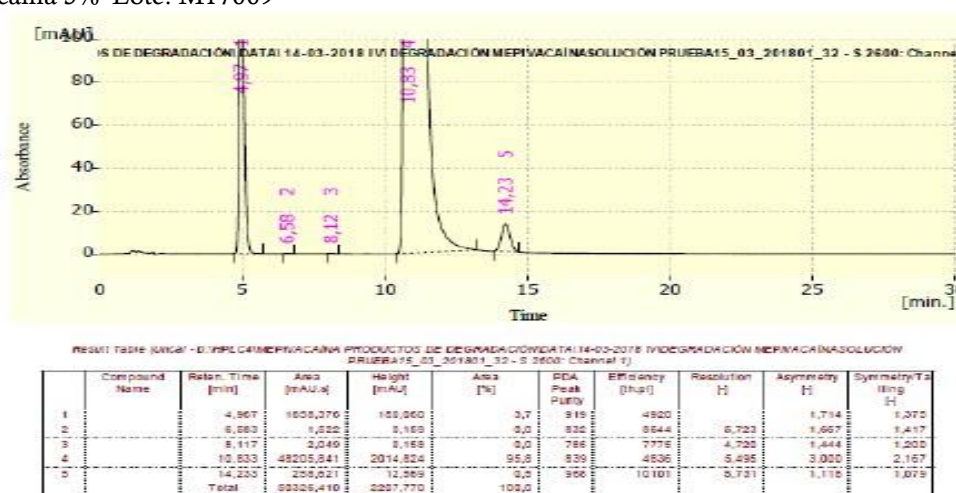


Fig. 13. Cromatograma del lote M17009.

El ensayo de sustancias relacionadas realizado al lote M17009, cumple con los límites de aceptación ya que como se observa en el cromatograma de la figura 13, solo se muestran 2 picos, exceptuando la Mepivacaína y sus excipientes. Las áreas de estas dos señales al tener un valor menor que 0.2 veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la solución de referencia 3 (solución límite), se rechazan porque sus áreas tienen un valor inferior al límite de detección.

Tabla 3. Resultados del ensayo de Sustancias Relacionadas

Resultados	Criterios de Aceptación
<p>Cumple</p> <p>-Área pico principal en la solución límite (S3)= 57.286</p> <p>$S3 \times 0.2 = 11.457$ (eliminar todos los picos que tengan un área menor a este valor)</p> <p>$S3 \times 2 = 114.572$</p> <p>$S3 \times 5 = 286.43$</p> <p>Picos detectados en el cromatograma</p> <p>-Área pico 1: 1.522</p> <p>-Área pico 2: 2.09</p>	<p>1. Desechar cualquier pico con un área menor que 0.2 veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la solución de referencia 3.</p> <p>2. El área de cualquier pico no es mayor que 2 veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la solución de referencia 3.</p> <p>3. El área total de los picos secundarios no es mayor que 5 veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido en la solución 3 (0.5%).</p>

Los picos 1 y 2 detectados en el cromatograma del lote M17009 se eliminan porque cumplen con el criterio de aceptación No.1, por tanto se considera que en el lote no hay presencia de productos de degradación y/o sustancias relacionadas.

CONCLUSIONES

Se desarrolló un método para la determinación de los productos de degradación en la solución inyectable de Mepivacaína 3%. Se validó el método para la determinar los productos de degradación en el producto Mepivacaína 3%, este resultó ser selectivo y específico. Se evaluó el método en un lote de producto terminado en estudio de estabilidad, obteniéndose resultados satisfactorios y sin interferencia de los excipientes Cloruro de Sodio, Metilparabeno y Propilparabeno en la determinación de las impurezas. La solución límite de comparación para evaluar los productos de degradación mantuvo una relación señal ruido mayor de 10, por lo que es factible de emplear en la cuantificación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Assunção A, Aristeu J, Sarmento F, Roncoletta D, Silva P. Estudio de diferentes volúmenes. Revista Brasileña de Anestesiología. 2010; 60 (2):15-23.
- Baró L. (2017, julio). Determinación por métodos cromatográficos de los productos de degradación de la Tiamina 100 mg inyectable. Tesis de Maestría. Instituto de farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana, La Lisa
- British Pharmacopoeia Commission. Expert Advisory Groups, Panels of Experts and Working Parties. British Pharmacopoeia 2015.
- Centro Estatal para el Control de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED, 2013). Regulación 41. Validación de métodos analíticos.
- Centro Estatal para el Control de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED, 2014). Regulación No. 37-2012. Buenas Prácticas de Laboratorio para el control de medicamentos. Anexo 01 Validación de métodos analíticos.
- Historia de la anestesia: el descubrimiento que lo cambió todo. (2016, noviembre 7). Recuperado de <http://noticias.acunsa.es>.
- Instituto Valenciano de la Exportación (IVEX CUBA). Productos Farmacéuticos, noviembre, 2005.
- Kashyap R. Wadekar, Ponnaiah Ravi, Mitali Bhalme, S. Srinivasa Rao, K. Vigneshwar Reddy, L. Sampath Kumar y E. Balasubrahmanyam. Pharmaceutical Technology, Evaluación de impurezas en fármacos. Febrero 2012.
- Morillas P. *et al*, 2016. . Guía Eurachem: La adecuación al uso de los métodos analíticos – Una Guía de laboratorio para la validación de métodos y temas relacionados. Eurolab España. 1st ed. Disponible en www.eurachem.org; 2016.
- Pérez Taylor K. Validación del método cromatográfico desarrollado para control de la calidad de las tabletas de Lamotrigina-100mg. [Tesis de diploma]. La Habana, Cuba: Universidad de La Habana; 2015.
- Rodríguez L. Anestesia Local en Cirugía oral y Maxilo Facial. Revista de Ciencias Médicas de La Habana. 2009; ISSN 1012-0076.
- Smerilli Á, Sacot N. Anestésicos locales: historia, acción farmacológica, mecanismo de acción, estructura química y reacciones adversas. Revista de la Facultad de Odontología (UBA). 2004. Vol. 19 (46):19-23.

CONTRIBUCIÓN AUTORAL

Leisy Baró Rodríguez: Conceptualización, curación de datos, validación, redacción –borrador original.

Yosvania Hevia Jiménez: Investigación, validación, redacción –borrador original.

Susset Evans Pérez: Investigación, validación.

Luis Alberto Torres Gómez: Análisis formal de los datos, Supervisión, Redacción-borrador original.

Este artículo no presenta conflicto de intereses.