

DEGRADACIÓN HIDROLÍTICA DE FUROSEMIDA EN FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN ORAL

M^a Carmen Bedmar Abril, Remedios Briz Amate, Randa Farhat, Antonio Cerezo Galán

Universidad de Granada. F. Farmacia. Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Campus de Cartuja s/n, 18071-Granada

Introducción

La consideración del fármaco en la forma farmacéutica como sistema fisicoquímico de vida limitada justifica la necesidad de estudiar su estabilidad (1). 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 (2-4).

La estabilidad de furosemida en formas farmacéuticas líquidas se ve afectada por la luz mostrando marcada inestabilidad tanto química (fotólisis) como física (alteración del color) (5). La literatura revela el empleo de varios métodos para el análisis de furosemida en las formas de dosificación tales como volumetría, espectrofotometría y HPLC (6). En el presente trabajo se pretende estudiar la estabilidad de furosemida en una solución oral reformulada mediante HPLC con el fin de poder separar, detectar y cuantificar simultáneamente furosemida junto con sus productos de degradación

Materiales y Métodos

Todos los reactivos utilizados fueron grado analítico. Furosemida fue suministrada por los laboratorios Roig Farma.

Fórmula solución oral:

Furosemida..... 10 mg
 Alcohol USP..... 11,5%
 Glicerina..... 50 ml/1000 ml
 Propilparaben NF..... 0,1%
 Sorbitol NF..... 324 ml/1000 ml
 Hidróxido sódico para pH
 Agua..... c.s.p. 100 ml

Fase móvil:

Acetonitrilo: agua (78: 22)

Ácido acético glacial para pH 4,2

Elaboración de la fórmula: se obtienen por separado, disoluciones de parahidroxibenzoato de propilo en alcohol y la de sorbitol en agua; se mezclan y se les incorpora la glicerina y parte del agua de la fórmula, en este punto se agrega el principio activo, facilitando su disolución mediante adición de hidróxido sódico en cantidad suficiente

Análisis de muestras: Las disoluciones, con concentración inicial de 10 mg/ml, se exponen a luz halógena de 20 Watios de potencia durante periodos de tiempo que oscilan entre 1 y 30 días. Las determinaciones analíticas se llevaron a cabo por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) mediante el empleo de un cromatógrafo de diodos alineados (modelo 994, Waters Associates Inc., Millipore Co.), columna Waters μ Bondapack C-18, 10 μ , 300 mm x 3,9 mm. Las muestras se analizan manteniendo las siguientes condiciones:

Flujo: 0,7 ml/min.
 Volumen de inyección: 20 µl
 Longitud de onda: máxima, 230, 235 y 274 nm.

Resultados y Discusión

Los valores para las cantidades relativas de productos relacionados estructuralmente con la furosemida, que se calculan en referencia a la altura de pico cromatográfico se exponen en la Tabla 1.

Tabla1: Cantidades relativas de los distintos productos de degradación.

PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN (PRD)						
T(d)	1	2	3	4	5	6
0	0,0067	0,0150	**	0,0073	**	**
1	0,0083	0,0195	**	0,0079	0,0136	**
4	0,0314	0,0611	**	0,0101	0,0215	**
8	0,0078	0,0333	**	0,0110	0,0113	**
15	0,0144	0,0395	**	0,0132	0,0064	**
23	0,0393	0,0077	**	0,0144	0,0086	**
30	0,0264	0,0281	**	0,0188	0,0095	**

Por su parte, los resultados obtenidos para el contenido de furosemida en las muestras expuestas a la luz se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Cantidades de furosemida (mg/ml).

T(d)	C1	C2	C3	C4	Media
0	10,15	9,97	9,99	9,97	10,02
1	9,98	9,98	9,97	***	9,98
4	9,96	9,94	9,95	9,90	9,94
8	***	9,47	9,49	9,48	9,48
15	8,59	8,54	8,29	8,67	8,53
30	8,45	8,44	8,53	8,50	8,48

En la Tabla 1 se observa que el producto que puede ser cuantificado es el producto 4 (PRD 4), aumentándose su contenido en las muestras durante los periodos de ensayo. Por su parte, la observación de la tabla 2 refleja un envejecimiento de las muestras (disminución de furosemida con el tiempo), esta pérdida de actividad relacionada con la disminución de contenido de furosemida evoluciona en paralelo

a la aparición de los productos de degradación, algunos de ellos pudiera producir fenómenos de fototoxicidad (3).

La evolución en el tiempo de ensayo del producto 4 cuando se estudia en comparación con otras formas líquidas ensayadas (7) se observa en la Figura 1, en donde se muestra como la solución oral en los primeros días evoluciona de forma prácticamente idéntica al inyectable comercial estabilizándose a partir del décimo día. Las cantidades absolutas de furosemida, Figura 2, ponen de manifiesto que la degradación de las muestras líquidas envejecidas siguen secuencialmente el orden: Iny. comercial > Iny. Reformulado > solución oral

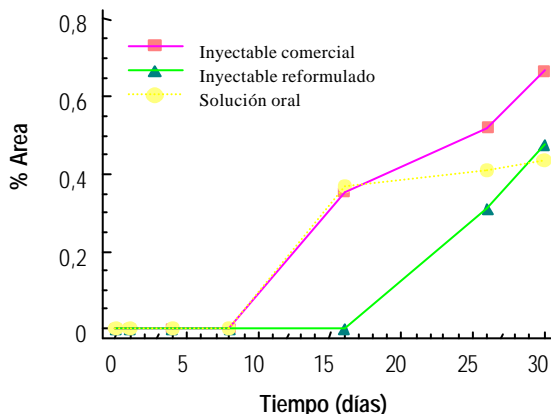


Figura 1: Comportamiento del producto 4 en las formulaciones líquidas. Cantidades relativas.

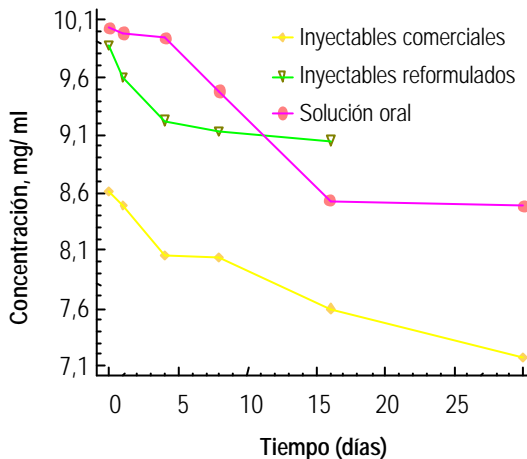


Figura 2: Degradación de las formulaciones líquidas a 20 W. Cantidades absolutas. Furosemida

Bibliografía

1. Cartwright A. C., Drug Dev. Ind. Pharm.,15, 1743, (1989).
2. Hem S. L., Stoll R.G., Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, New York, 1990.
3. Anliker S.L., McClure M.S., Britton T.C., Stephan E.A., Maple S.R., Cooke G.G., J. Pharm. Sci., 83, 716, (1994).
4. Torres J.J., Perez M.B., Tecnología Farmacéutica volumen I, Síntesis, Madrid, 1997.
5. Chiu M.F., Schwartz M.L., Am. J. Health Syst. Pharm, 54, 64, (1997).
6. Walshe M., Kelly M.T., Smyth M.R., J. Pharm Biomed. Anal., 14, 475, (1996)
7. Briz Amate R., Tesis doctoral, Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica, 2000

Autor de contacto:

Maria del Carmen Bedmar Abril

mbedmar@ugr.es

Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. F. Farmacia

Campus de Cartuja s/n

Granada

Telf.:958-243904

Fax:958-248958