

ESTUDIO DE DEGRADACIÓN DEL PROPACETAMOL EN SUERO GLUCOSADO Y SALINO

Alicia Martín Núñez¹, Sofía Negro¹, María Luz Azuara², Emilia Barcia¹

1. *Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid*

2. *Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital "La Paz". Madrid*

Introducción

El paracetamol es un analgésico ampliamente utilizado en la práctica ambulatoria y hospitalaria. Su espectro de eficacia abarca la gran mayoría de los dolores, lo que unido a su tolerabilidad y seguridad hacen de él un analgésico casi universal (1, 2). Puede administrarse a todos los pacientes con independencia de su edad y estado de salud. La única reserva se refiere a los pacientes etílicos crónicos, intolerantes y los que sufren insuficiencia hepática. Sin embargo, debido a su escasa solubilidad en agua, el paracetamol tiene limitada su administración por vía intravenosa (3).

El propacetamol, profármaco del paracetamol, es soluble en agua, por lo que se utiliza como analgésico por vía parenteral la cual está justificada en tratamientos postoperatorios, traumatismos agudos, alteraciones gástricas o intestinales donde la administración oral es ineficaz, así como cuando el paciente presenta disminución del nivel de conciencia (4). En estas circunstancias, el propacetamol ha de administrarse en suero glucosado o salino.

El objetivo de este estudio es determinar la estabilidad del propacetamol en suero salino y glucosado a 4 °C y 25 °C, con el fin de establecer las cinéticas de degradación en dichas condiciones experimentales.

Materiales y Métodos

Profferelgan (UPSA Medica Lab.), polvo para inyectable que contiene 2 g de clorhidrato de

propacetamol (PRO). Paracetamol (PA) (Guinama, S.A), solución salina al 0,9% y solución glucosada al 5% (Grifols). Etanol absoluto para análisis (Merck).

Espectrofotómetro de doble haz Beckman DU-7 UV- visible.

Las soluciones estándar de PRO y PA (1 mg/ml) se prepararon disolviendo 25 mg de clorhidrato de PRO o PA en 25 ml de etanol absoluto. A partir de éstas se prepararon las curvas de calibración correspondientes al PRO (2,5-20 mg/l) y al PA (2,5-15 mg/l) mediante dilución en etanol absoluto.

El método analítico utilizado para la cuantificación del PRO y del PA fue la técnica espectrofotométrica de primera derivada propuesta por Ródenas y col. (5) y ligeramente modificada por nosotros de acuerdo a las siguientes condiciones: $\lambda(\text{PRO}) = 248,7 \text{ nm}$ y $\lambda(\text{PA}) = 245,7 \text{ nm}$. La amplitud de banda espectral fue de 2 nm a una velocidad de 60 nm/min. El espectro de absorción de las muestras fue obtenido utilizando una cubeta de cuarzo de 1 cm en un rango de análisis de 225 a 270 nm y con $\Delta\lambda = 8 \text{ nm}$ para la primera derivada. Después de su validación, el método este resultó ser lineal, exacto, preciso y selectivo (6,7).

El estudio de la cinética de degradación del PRO se ha realizado a 4 °C y 25 °C en solución salina al 0,9% y en solución glucosada a 5%.

Las muestras se prepararon disolviendo 250 mg de PRO en 25 ml de solución salina o glucosada

138 VI Congreso SEFIG y 3^{as} Jornadas TF

y posteriormente fueron almacenadas durante 132 y 60 horas a 4 °C y 25° C, respectivamente, en ambos medios. Cada muestra fue preparada por sextuplicado.

Los datos obtenidos del estudio de estabilidad fueron ajustados a cinéticas de orden cero 0, 1 y 2.

Resultados y Discusión

Estudios realizados en suero glucosado al 5%: La pérdida media de PRO al final del ensayo (60 horas) resultó ser de aproximadamente un 64% cuando el estudio de estabilidad se realizó a 25°C, mientras que dicho porcentaje resultó ser muy inferior (28%) cuando los ensayos se realizaron a 4 °C (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Resultados obtenidos en los ensayos realizados a 25°C

Tiempo (h)	Concentración Propacetamol (mg/l)		Concentración Paracetamol (mg/l)	
	S.G *	S.S *	S.G *	S.S *
1	9,88	10,04	--	--
2	9,47	9,67	--	--
3	9,10	9,39	--	--
4	8,82	9,14	--	--
5	8,69	8,87	--	--
6	8,42	8,62	--	--
7	8,18	8,37	--	--
8	8,01	8,01	--	--
9	7,87	7,80	0,95	0,86
10	7,75	7,60	1,05	1,02
11	7,48	7,40	1,16	1,19
12	7,03	7,35	1,31	1,32
24	6,33	6,86	1,81	1,69
27	5,68	6,12	1,99	1,93
30	5,40	5,75	2,12	2,07
33	5,16	5,40	2,29	2,21
36	4,94	5,09	2,45	2,34
48	4,30	4,79	2,76	2,64
54	3,87	4,13	3,13	2,91
60	3,68	3,71	3,32	3,16

*S.G=Suero glucosado; *S.S=Suero salino

Tabla 2. Resultados obtenidos en los ensayos realizados a 4°C

Tiempo (h)	Concentración Propacetamol (mg/l)		Concentración Paracetamol (mg/l)	
	S.G *	S.S *	S.G *	S.S *
1	10,05	10,06	--	--
2	9,89	9,90	--	--
3	9,76	9,77	--	--
4	9,67	9,71	--	--
5	9,54	9,58	--	--
6	9,48	9,48	--	--
7	9,37	9,34	--	--
8	9,35	9,30	--	--
9	9,23	9,20	--	--
10	9,04	9,07	--	--
11	9,07	9,03	--	--
12	8,95	8,79	--	--
24	8,78	8,57	--	--
27	8,48	8,37	0,94	0,92
30	8,19	8,17	1,02	1,00
33	8,00	7,97	1,10	1,08
36	7,84	7,82	1,19	1,13
48	7,69	7,53	1,25	1,27
54	7,44	7,41	1,42	1,37
60	7,16	7,21	1,51	1,46
72	6,94	6,83	1,64	1,57
78	6,71	6,80	1,71	1,66
84	6,53	6,63	1,80	1,74
96	6,32	6,46	1,91	1,85
102	6,04	6,39	1,98	1,96
108	5,90	6,21	2,08	2,06
120	5,47	6,07	2,14	2,18
126	5,54	5,83	2,30	2,26
132	5,33	5,68	2,37	2,35

*S.G=Suero glucosado; *S.S=Suero salino

Tras el ajuste de los datos experimentales a cinéticas de orden 0, 1, y 2 se observa que para el PRO, en los ensayos realizados tanto a 4 °C como a 25 °C, los mejores resultados se obtienen con una cinética de orden 2 (figura 1), con valores de coeficiente de regresión (para los valores medios) de 0,995 para los 4°C y de 0,989

para los 25°C. Para dichos ajustes, los valores medios de constantes de velocidad de degradación del PRO fueron de $6,29 \times 10^{-4}$ (ml/mg.h) a 4 °C y de $2,70 \times 10^{-3}$ (ml/mg.h) a 25°C (tablas 3 y 4).

Tabla 3. Resultados de los estudios realizados a 4°C

		Propacetamol		Paracetamol	
		S.G *	S.S *	S.G *	S.S *
k de Orden 0 (mg/ml.h) $\times 10^2$	k	3,46	3,14	1,29	1,30
	r	-0,982	-0,972	0,994	0,995
K de Orden 1 (h ⁻¹) $\times 10^3$	k	2,00	1,78	3,57	8,72
	r	-0,992	-0,985	0,979	0,977
k de Orden 2 (ml/mg.h) $\times 10^4$	k	6,29	5,47	5,49	6,40
	r	0,995	0,993	-0,948	-0,930

*S.G=Suero glucosado; * S.S=Suero salino

Tabla 4. Resultados de los estudios realizados a 25°C.

		Propacetamol		Paracetamol	
		S.G *	S.S *	S.G *	S.S *
k de Orden 0 (mg/ml.h) $\times 10^2$	k	10,53	6,98	4,45	4,01
	r	-0,966	-0,952	0,991	0,991
K de Orden 1 (h ⁻¹) $\times 10^2$	k	1,64	1,61	3,67	2,11
	r	-0,987	-0,981	0,962	0,963
k de Orden 2 (ml/mg.h) $\times 10^3$	k	2,70	2,60	13,08	12,24
	r	0,989	0,989	-0,907	-0,910

*S.G=Suero glucosado; *S.S=Suero salino

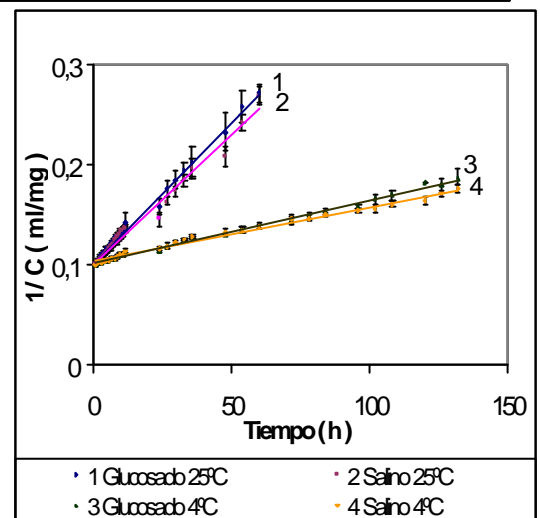
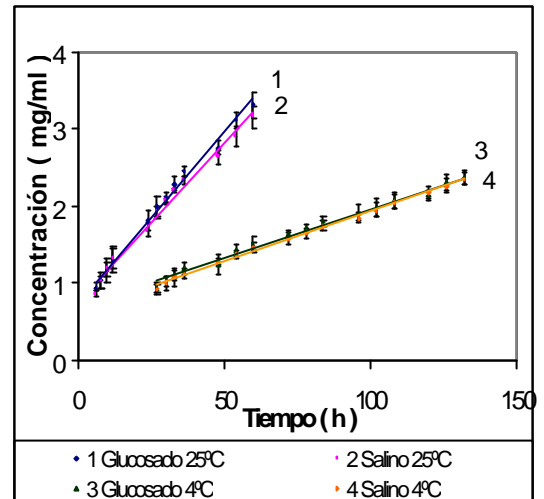


Figura 1. y Figura 2.

Cuando los datos experimentales correspondientes al PA fueron ajustados a cinéticas de orden 0, 1 y 2, el mejor ajuste correspondió a una cinética de orden 0 (figura2), con independencia de la temperatura ensayada. En este caso, los valores de coeficiente de regresión (para los valores medios) fueron de 0,994 a 4°C y de 0,991 a 25°C. Los valores medios de constante de velocidad de aparición de PA tras el ajuste a una cinética de orden 0, fue de $1,29 \times 10^{-2}$ (mg/ml.h) para los ensayos realizados a 4°C y de $4,45 \times 10^{-2}$ (mg/ml.h) cuando los ensayos se realizaron a 25°C (tablas 3 y 4).

140 VI Congreso SEFIG y 3^{as} Jornadas TF

Los valores de $t_{10\%}$ para el PRO fueron de 17,64 horas y 4,11 horas para los estudios realizados a 4°C y 25°C, respectivamente.

Estudios realizados en suero salino:

Después de 60 horas de estudio, la pérdida de PRO fue de aproximadamente un 64%, cuando el estudio de estabilidad se realizó a 25 °C, mientras que dicho porcentaje resultó ser muy inferior (29%) cuando los ensayos se realizaron a 4 °C. Dichos valores no difieren de los obtenidos en los estudios realizados con suero glucosado (Tablas 1 y 2).

Al realizar el ajuste de los resultados obtenidos experimentalmente a cinéticas de orden 0, 1, y 2, se observa que para el PRO, tanto a 4 °C como a 25 °C, los mejores resultados se obtienen con una cinética de orden 2, con valores de coeficiente de regresión (para los valores medios) de 0,993 y 0,989, respectivamente. Para dichos ajustes, los valores de constantes de velocidad de degradación del PRO fueron de $5,47 \times 10^{-4}$ (ml/mg.h) a 4 °C y de $2,60 \times 10^{-3}$ (ml/mg.h) a 25 °C (tablas 3 y 4).

Al llevar a cabo el ajuste a cinéticas de orden 0,1 y 2 de los datos experimentales correspondientes al PA, se comprobó que el mejor ajuste corresponde a una cinética de orden 0, con independencia de la temperatura ensayada. Los valores de coeficiente de regresión (para los valores medios) fueron de 0,995 y 0,991, respectivamente. Los valores medios de constante velocidad de aparición de PA tras el ajuste a una cinética de orden 0, fueron de $1,30 \times 10^{-2}$ (mg/ml.h) para los ensayos realizados a 4 °C y de $4,01 \times 10^{-2}$ (mg/ml.h)

cuando los ensayos se realizaron a 25 °C (tablas 3 y 4). Estos valores no difieren significativamente de los obtenidos en los ensayos realizados con suero glucosado.

Para el PRO los valores de $t_{10\%}$ fueron de 20,18 horas y 4,27 horas para los estudios realizados a 4°C y 25°C, respectivamente.

Bibliografía

1. Flórez V. Farmacología humana 2ª edición. Ediciones científicas y técnicas, SA. Barcelona, 1992.
2. Flórez V, Armijo J.A, Mediavilla A. Farmacología humana. Eunsa, Ediciones Universidad de Navarra. Pamplona, 1998.
3. Martindale. 31 edition. Editorial Staff. Editor: James Ef Reynolds, Londres, 1997.
4. Monografía científica de Pro-efferalgan proporcionada por Upsa Médica, Madrid, España.
5. Ródenas V., García M.S., Sánchez Pedreño C., Albero M.I. Simultaneous determination of propacetamol and paracetamol by derivative spectrophotometry. Talanta 52: 517-523 (2000).
6. Caporal-Gautier J, Nivet J.M. Guide de validation analytique. STP Pharma Pratiques. 2:227-239 (1992).
7. Shah V.P, Midha K.K, Dighe S, McGilveray I. J, Skelly J. P, Yacobi A, Layloff T, Viswanathan C. T, Cook C. E, McDowall R. D, Pittman K. A, Spector S. Analytical methods validation: Bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. Journal of Pharmaceutical Sciences. 81:309-312 (1992).

Autor de contacto:

Alicia Martín Núñez.

alicia_martin@hispanista.com

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

Plaza Ramón y Cajal s/n, 28040 Madrid

Tel: 913941727

Fax: 913941736