

ESTANDARIZACION DE UN METODO DE ANALISIS PARA ANALGESICOS DERIVADOS DE LA ANILINA

Myriam Tello C., Química, Profesora Asistente, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional.
Verónica Ferro y Paulina Avila, estudiantes de tesis.

RESUMEN

En este trabajo se presentan y discuten los resultados obtenidos en los estudios de absorción al ultravioleta de tres analgésicos derivados de la anilina. De otra parte se analizan los efectos de los solventes en el espectro de absorción y en la respuesta de absorbancia de los analgésicos.

Los métodos de análisis estandarizados serán la base analítica de futuros estudios relacionados con los perfiles de solubilidad.

SUMMARY

In this work it has been shown and discussed the results obtained in the ultraviolet absorption studies with three analgesics derived from aniline. In other hand, it has been analyzed the absorption spectrum and the responses of the analgesics in different solvents.

The standardized analytical methods will be the analytical basis of future works related to solubility profiles.

INTRODUCCION

Uno de los problemas más frecuentes que se enfrenta en el diseño de una forma farmacéutica en solución es la ausencia de una información continua y completa que permita la selección adecuada de los constituyentes para la obtención de una forma farmacéutica líquida, homogénea y estable.

Dentro de esta información sistematizada la relación de la solubilidad de los fármacos en solventes de utilidad farmacéutica y su variación con la composición y la polaridad del sistema solvente en referencia es de vital importancia.

Para desarrollar coherente y sistemáticamente estos estudios se puede hacer uso de los denominados perfiles de solubilidad. Entendiendo por estos la representación gráfica del cambio de la solubilidad de un soluto a temperatura y presión constantes cuando se modifica la polaridad y la composición del medio de disolución. Para su construcción se re-

quiere de diferentes parejas de datos de solubilidad y polaridad del solvente. Es en la medida de la solubilidad donde se requiere un método de análisis que no implique, la extracción de soluto del sistema solvente cualquiera que sea, reacciones de complejación, etc.; en otras palabras que sea rápido, sencillo y económico; al mismo tiempo que nos permita obtener datos precisos, exactos y comparables.

Como se busca la utilidad práctica de los resultados en el diseño y formulación de formas farmacéuticas líquidas homogéneas, los perfiles deben ser elaborados utilizando sistemas solventes permitidos para este propósito, por consiguiente en este trabajo se justifica la presencia de los solventes glicérico, propilenglicol, polietilenglicol y alcohol etílico, empleando el dioxano como patrón de referencia. De ahí la necesidad de cuantificar la cantidad de soluto disuelto independientemente del solvente o sistema solvente empleado.

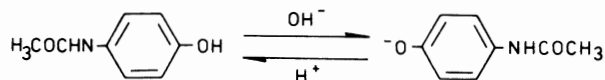
Para los analgésicos estudiados se encuentran diferentes métodos de análisis, como el potenciométrico para el acetaminofén, materia prima (1) (2); en donde se hidroliza el acetaminofén en medio ácido y se titula con sulfato cérico amónico, empleando ferrioxina como indicador. Esta hidrólisis se puede emplear para valorar el acetaminofén, pero en cambio de titular se determina espectrofotométricamente la formación de complejo del hidrolizado con nitroprusiato sódico (3).

Wallace y colaboradores (4) determinan fenacetina en material biológico del cual es extraída con éter y oxidada con óxido de cobalto para obtener la quinona correspondiente que es determinada espectrofotométricamente entre 270 y 280 nm. La fenacetina se puede valorar también por óxido reducción con nitrito de sodio luego de su hidrólisis ácida (5).

La cuantificación más común de estos analgésicos es por espectroscopía al ultravioleta; es así como la Farmacopea Americana (3) reporta para las tabletas de acetaminofén una separación por cromatografía en columna y posterior cuantificación espectrofotométrica en el solvente HCl-metanol (1 en 100) a 249 nm. Para este mismo producto en la BP

(6) se analiza el acetaminofén disolviendo directamente en NaOH 0.1M y determinación espectrofotométrica a 257 nm.

La diferencia de los métodos espectrofotométricos radica en la longitud de onda a que se valoran y esto depende directamente del solvente, debido a cambios estructurales sobre las moléculas de soluto, en este caso los analgésicos. Por ejemplo en el acetaminofén en medio ácido el grupo fenólico se encuentran como tal, mientras que en medio alcalino está en forma de fenolato lo que hace que halla desplazamiento en la longitud de onda de máxima absorción. Debido a esto es necesario comprobar que los solventes o sistemas solventes en los cuales se van a solubilizar los analgésicos no ejerzan ningún tipo de desplazamiento ni en la longitud de onda de máxima absorción ni en la absorbancia respecto del sistema cuando se emplea agua como solvente.



lino está en forma de fenolato lo que hace que halla desplazamiento en la longitud de onda de máxima absorción. Debido a esto es necesario comprobar que los solventes o sistemas solventes en los cuales se van a solubilizar los analgésicos no ejerzan ningún tipo de desplazamiento ni en la longitud de onda de máxima absorción ni en la absorbancia respecto del sistema cuando se emplea agua como solvente.

PARTE EXPERIMENTAL

1. Determinación del espectro de absorción molecular y comprobación del cumplimiento de la ley de Lambert-Beer

Se prepararon soluciones acuosas de cada uno de los solutos a las siguientes concentraciones:

Acetaminofén: 2.5 - 5.0 - 6.0 y 12 mcg/ml

Acetanilida: 2.2 - 4.4 - 5.5 y 11 mcg/ml

Fenacetina: 2.5 - 6.5 - 10 y 13 mcg/ml

Con la solución más diluida se determinó el espectro de absorción molecular entre 200 y 300 nm. A todas las soluciones se les determinó la absorbancia presentada a la longitud de onda de máxima absorción.

2. Desplazamientos en la longitud de onda de máxima absorción y en la absorbancia

Como se hacía necesario comprobar que los diferentes solventes no ejercían ningún tipo de desplazamiento bato e hipsocrómico, hiper e hipocrómico, se prepararon soluciones iniciales de cada soluto en un solvente dado y a partir de ellas se efectuaron diluciones unas en el mismo solvente y otras en agua, hasta obtener las mismas concentraciones (Tablas 2-3-4). A cada dilución se le determinó el espectro de absorción molecular y la absorbancia a la longitud de onda del máximo de absorción.

3. Curvas de calibración

Se elaboraron las curvas de calibración de la siguiente manera: se prepararon tres soluciones iniciales de 200 mcg/ml de cada uno de los analgésicos estudiados, usando en cada caso un solvente diferente entre los estudiados en este trabajo. A partir

TABLA No. 1

RESPUESTA DE ABSORBANCIA PARA LOS ANALGÉSICOS ESTUDIADOS, A DIFERENTES CONCENTRACIONES EN SOLUCION ACUOSA

ACETAMINOFEN		ACETANILIDA		FENACETINA	
$\lambda_{\text{MAX}} : 243 \text{ m}\mu$		$\lambda_{\text{MAX}} : 238 \text{ m}\mu$		$\lambda_{\text{MAX}} : 243 \text{ m}\mu$	
C $\mu\text{gr}/\text{ml}$	A	C $\mu\text{gr}/\text{ml}$	A	C $\mu\text{gr}/\text{ml}$	A
2.5	0.178	2.2	0.152	2.5	0.153
5.0	0.324	4.4	0.345	6.5	0.411
6.0	0.381	5.5	0.432	10.0	0.675
12.0	0.758	11.0	0.850	13.0	0.870

TABLA No. 2

VALORES DE ABSORBANCIA DE SOLUCIONES DE ACETAMINOFEN EN LOS DIFERENTES SOLVENTES Y MEZCLAS DE ESTOS CON AGUA

solvente y concentración	GLICERINA 500 $\mu\text{gr}/\text{ml}$	PEG 550 $\mu\text{gr}/\text{ml}$	PG 650 $\mu\text{gr}/\text{ml}$	DIOXANO 300 $\mu\text{gr}/\text{ml}$	ALCOHOL 1100 $\mu\text{gr}/\text{ml}$
AGUA 50 $\mu\text{gr}/\text{ml}$	0.329				
GLICERINA 50 $\mu\text{gr}/\text{ml}$	0.311				
AGUA 55 $\mu\text{gr}/\text{ml}$		0.348			
PEG 55 $\mu\text{gr}/\text{ml}$		0.331			
AGUA 65 $\mu\text{gr}/\text{ml}$			0.412		
P G 65 $\mu\text{gr}/\text{ml}$			0.381		
AGUA 30 $\mu\text{gr}/\text{ml}$				0.840	
DIOXANO 30 $\mu\text{gr}/\text{ml}$				0.854	
AGUA 110 $\mu\text{gr}/\text{ml}$					0.681
ALCOHOL 110 $\mu\text{gr}/\text{ml}$					0.709

TABLA No. 3

VALORES DE ABSORBANCIA DE SOLUCIONES DE ACETANILIDA EN LOS DIFERENTES SOLVENTES Y MEZCLAS DE ESTOS CON AGUA

solvente y concentración	GLICERINA 650 $\mu\text{gr}/\text{ml}$	PEG 500 $\mu\text{gr}/\text{ml}$	PG 470 $\mu\text{gr}/\text{ml}$	DIOXANO 600 $\mu\text{gr}/\text{ml}$	ALCOHOL 580 $\mu\text{gr}/\text{ml}$
AGUA 65 $\mu\text{gr}/\text{ml}$	0.540				
GLICERINA 65 $\mu\text{gr}/\text{ml}$	0.499				
AGUA 50 $\mu\text{gr}/\text{ml}$		0.398			
P E G 50 $\mu\text{gr}/\text{ml}$		0.372			
AGUA 47 $\mu\text{gr}/\text{ml}$			0.357		
P G 47 $\mu\text{gr}/\text{ml}$			0.340		
AGUA 60 $\mu\text{gr}/\text{ml}$				0.450	
DIOXANO 60 $\mu\text{gr}/\text{ml}$				0.481	
AGUA 58 $\mu\text{gr}/\text{ml}$					0.416
ALCOHOL 58 $\mu\text{gr}/\text{ml}$					0.467

de estas soluciones se prepararon 10 diluciones en agua, de concentraciones entre 3 y 13 mcg/ml. A cada dilución se le determinó el valor de absorbancia por duplicado, obteniendo así seis valores para cada concentración, los cuales se promediaron. Con estos promedios se construyeron las curvas de calibración de absorbancia vs. concentración.

TABLA No. 4

VALORES DE ABSORBANCIA DE SOLUCIONES DE FENACETINA EN LOS DIFERENTES SOLVENTES Y MEZCLAS DE ESTOS CON AGUA

solvente y concentración	GLICERINA 660 µgr/ml	PEG 700 µgr/ml	P G 500 µgr/ml	DIOXANO 1200 µgr/ml	ALCOHOL 900 µgr/ml
AGUA GLICERINA 6.6 µgr/ml	0.433 0.420				
AGUA PEG 7.0 µgr/ml		0.483 0.477			
AGUA P G 5.0 µgr/ml			0.338 0.317		
AGUA DIOXANO 12.0 µgr/ml				0.754 0.805	
AGUA ALCOHOL 9.0 µgr/ml					0.578 0.587

RESULTADOS Y DISCUSION

1. Máximos de absorción-linealidad

En la Tabla No. 1 se presentan las longitudes de onda de máxima absorción para cada uno de los analgésicos estudiados, encontrándose en todos los casos una absorción máxima definida.

Los valores de absorbancia de las diferentes soluciones acuosas de acetaminofén, acetanilida y fenacetina son directamente relacionables con la concentración; es decir se observó una respuesta lineal de concentración vs. absorbancia entre los rangos de concentración especificados en el numeral 1 de la parte experimental.

2. Efectos de los solventes estudiados sobre la longitud de onda de máxima absorción y sobre la absorbancia

2.1 Acetaminofén

En la figura No. 1 se muestran los espectros de absorción del acetaminofén en solución acuosa, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, dioxano y alcohol etílico; en ellos podemos observar que no se presenta ningún tipo de desplazamiento hipsocrómico o batocrómico, o sea que la longitud de onda de máxima absorción de dicho analgésico se mantiene en 243 nm. En la Tabla No. 2 se muestran comparativamente los valores de absorbancia obtenidos para soluciones de una misma concentración preparados en agua y en los diferentes solventes. Se puede observar que la desviación en términos de absorbancia es máximo un 5% menor para las soluciones en glicerina, propilenglicol, polietilenglicol comparadas con las soluciones acuosas respectivas. Por el contrario las soluciones en alcohol y dioxano presentaron valores de absorbancia superiores en un 3% respecto de los obtenidos en la solución acuosa.

Estos valores bajos en los primeros solventes pueden ser atribuibles a la mayor viscosidad de es-

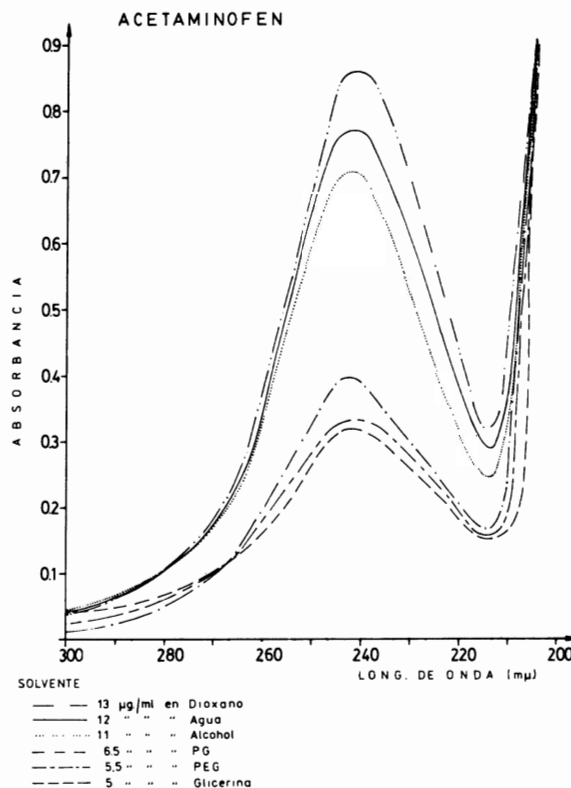


Figura 1

tos con relación al agua, lo que dificulta la medición volumétrica; al contrario del alcohol y el dioxano que poseen un bajo punto de ebullición y por tanto se volatilizan fácilmente tornándose las soluciones más concentradas.

2.2 Acetanilida

En la figura No. 2 observamos que el máximo de absorción se mantiene en 238 nm para todas las soluciones de acetanilida en los diferentes solventes: agua, glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, dioxano y alcohol. También se puede ver en la Tabla No. 3 que para las mismas concentraciones de acetanilida en agua y otros solventes (cualquiera de los estudiados), el valor de la absorbancia es comparable aunque se mantiene el comportamiento presentado por el acetaminofén, o sea valores altos de absorbancia para los solventes volátiles y bajos para los altamente viscosos.

2.3 Fenacetina

La figura No. 3 muestra que los espectros de absorción de la fenacetina en los diferentes solventes no presentan desplazamientos hipsocrómicos o batocrómicos y por tanto el máximo de absorción de este analgésico se mantiene en 243 nm.

Así como para los analgésicos anteriores, soluciones de la misma concentración en agua y otro solvente presentan respuestas de absorción comparables (Tabla No. 4), con el mismo comportamiento para los solventes viscosos y los volátiles.

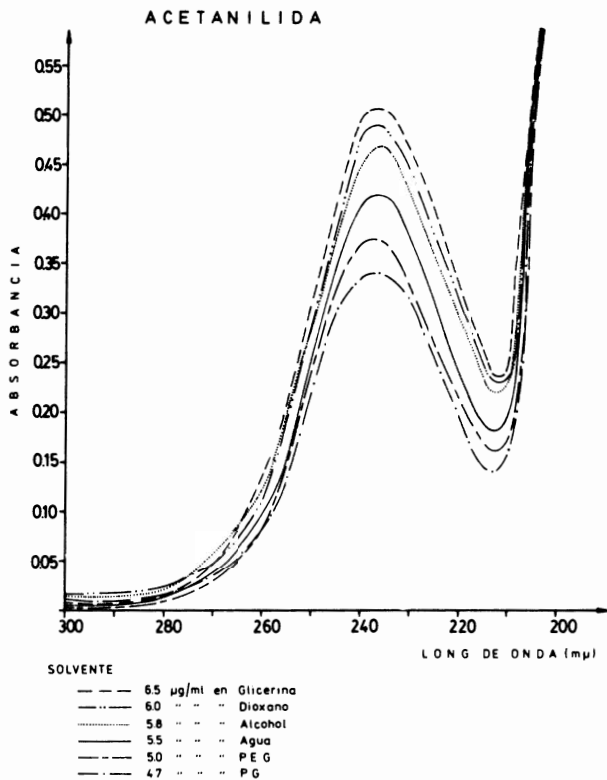


Figura 2

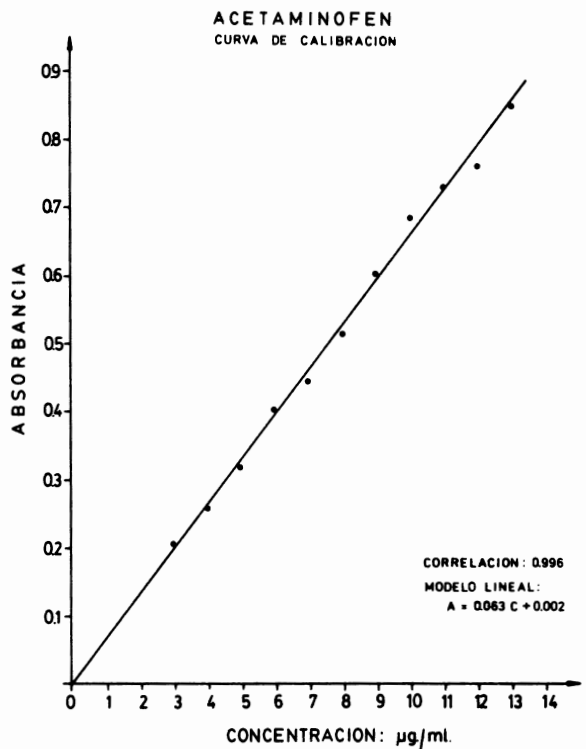


Figura 4

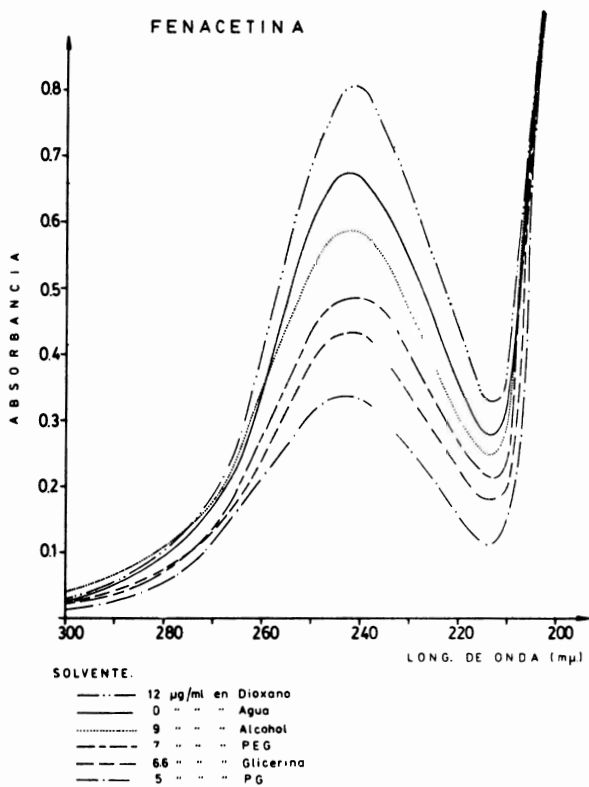


Figura 3

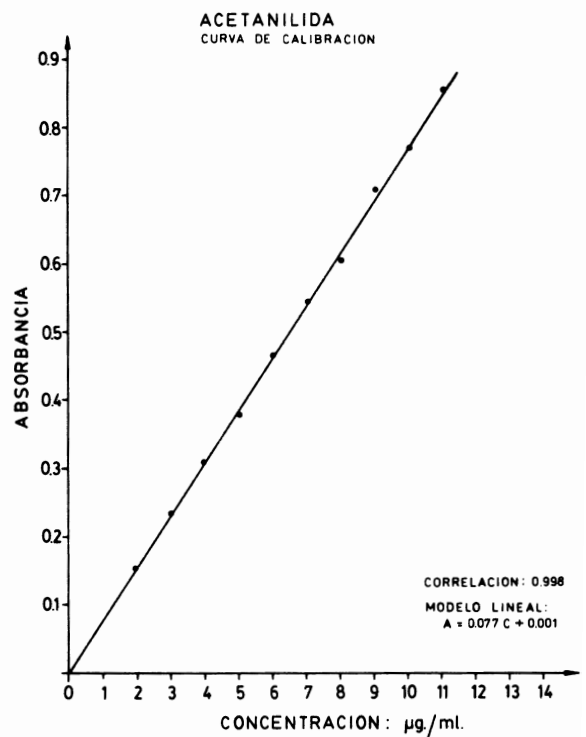


Figura 5

3. Curvas de calibración

Reuniendo los datos obtenidos se puede asegurar que para cada uno de los analgésicos estudiados, las soluciones en los solventes agua, glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, dioxano y alcohol presentan el máximo de absorción a la misma longitud de onda y una misma respuesta de absorbancia con una variabilidad máxima del 5%.

También se observó que la linealidad de la absorbancia vs. concentración se cumple mejor en las soluciones acuosas. Por este motivo y por razones de economía en los solventes, se escogió el agua como el solvente más adecuado, para la valoración.

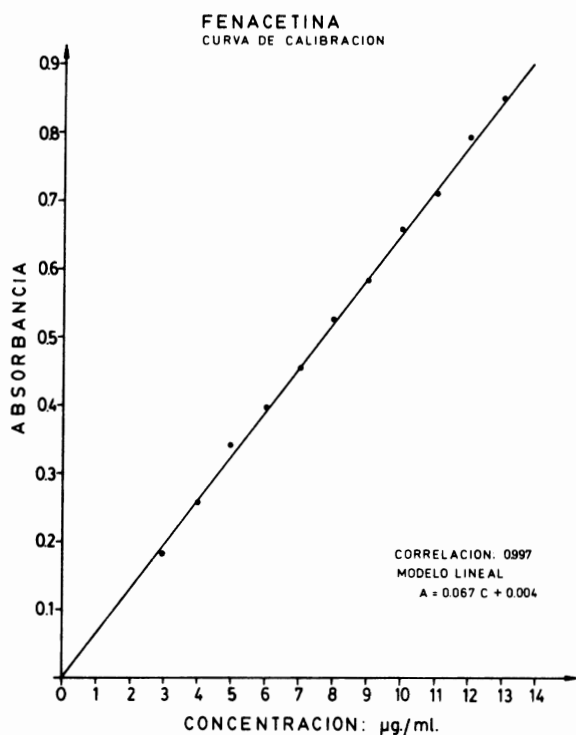


Figura 6

En las curvas de calibración los seis valores obtenidos se promediaron debido a que la variabilidad máxima presentada fue de ± 0.005 unidades de absorbancia. Si se tiene en cuenta que el error instrumental en el espectrofotómetro empleado (Perkin Elmer 552) es de ± 0.003 unidades de absorbancia, se pueden considerar promediables estos valores.

Estos valores promediados aparecen graficados en las figuras No. 4, 5 y 6, correspondientes a las curvas de calibración para cada analgésico.

CONCLUSIONES

1. Las soluciones de acetaminofén, acetanilida y fenacetina en glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, alcohol etílico, dioxano o mezclas de éstos con agua, presentan el mismo máximo de absorción que en agua, o sea que no hay desplazamiento en la longitud de onda de máxima absorción por efecto del solvente.
2. La absorbancia que presentan las soluciones de la misma concentración en mezclas de los solventes con agua son comparables con las obtenidas en agua, ya que la variabilidad está dentro del rango esperado teniendo en cuenta el error instrumental y los errores aleatorios.
3. Las soluciones en los solventes puros muy viscosos o volátiles dan valores de absorbancia respectivamente más bajos y más altos de los esperados o sea a los de las correspondientes diluciones en agua.
4. Las soluciones de acetaminofén, acetanilida y fenacetina presentan linealidad en la respuesta en un intervalo de concentración de 2.5 a 13 mcg/ml.
5. La técnica diseñada fue eficaz para la cuantificación de acetaminofén, acetanilida y fenacetina en todos los sistemas solventes empleados para la determinación de los perfiles de solubilidad.

BIBLIOGRAFIA

1. PHARMACOPEE FRANCAISE. IX Edition. Premiere Partie. Tomo II. Maisonneuve S.A. Editeur. Paris. 1976.
2. BRITISH PHARMACOPOEIA. Her Majesty's Stationery Office. Londres 1980. Pág. 326.
3. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. XXI. United States Pharmacopeial Convention Inc. Mack Printing Company, 1985, Pág. 12.
4. WALLACE J., et al. "UV. Spectrophotometric Methods Determination of Phenacetin in Biological Specimens". J. Pharm. Sci., Vol. 62, No. 4, 1973. Pág. 599.
5. PHARMACOPOEIA HELVETICA. Editio Sexta. Edition Francaise. Office Central Federal Des Imprimés et du Materiel. 1971. Pág. 1129.
6. BRITISH PHARMACOPOEIA. Her Majesty's Stationery Office. Londres, 1980. Pág. 799.