

## DOSIFICACION DE ACIDO DIPROPILACETICO EN PLASMA

P. MOYNA, A. BIANCHI SAUS\*

### RESUMEN

El ácido dipropilacético es utilizado como medicamento antiepiléptico. Debido al posible sinergismo de este medicamento con otros que se utilicen concomitantemente, se hace necesario determinar los niveles séricos alcanzados. Se presenta una técnica simple que incluye extracción y valoración por cromatografía gaseosa.

### INTRODUCCION

#### Aspectos generales.

La introducción de las técnicas modernas del análisis cromatográfico en el campo de la medicina está resultando en un cambio no sólo cuantitativo (por el mayor volumen de resultados clínicos posibles), sino cualitativo, en la forma de usar esos resultados, ya que las nuevas técnicas permiten no sólo detectar la presencia o ausencia de componentes menores en pequeñas tomas de fluidos corporales, sino determinar con exactitud el tenor de los mismos con precisión y rapidez. Esto nos lleva, mediante el estudio de los grandes números de resultados, a realizar correlaciones entre factores diversos (edad, sexo, raza, tipos de alimentación, etc.), que antes eran imposibles y que ahora nos dan un conocimiento más certero de la influencia de un tratamiento o enfermedad sobre un paciente en particular.<sup>1</sup>

La adopción de estas técnicas, y el uso de los resultados en forma sistemática en centros más avanzados, comienza a repercutir en nuestro medio, y hace importate que se conozca mejor la teoría y práctica de la técnica en sí, las posibilidades y

\*Laboratorio de Farmacognosia, Facultad de Química,  
Avda. General Flores 2124, Montevideo, Uruguay.

limitaciones del método, y a considerar seriamente su adopción en aquellas áreas en que ha demostrado su incontestable superioridad.

#### Aspectos específicos.

El modo de acción de los medicamentos anticonvulsivos (antiepilépticos) no está aún completamente dilucidado<sup>2</sup>. Sin embargo, ha sido posible relacionar empíricamente el efecto terapéutico observado con el tenor de medicamento en plasma o sangre<sup>2</sup>. Debido a esto, la forma más directa de controlar un tratamiento es dosificar el tenor del medicamento en suero (o plasma). Para lograrlo con los márgenes de seguridad apropiados, es necesario contar con un método de análisis rápido, preciso y sensible. La cromatografía gaseosa se destaca entre ellos.<sup>3</sup>

El ácido dipropil-acético (ácido valproico) se está utilizando en forma creciente en el tratamiento de la epilepsia primaria generalizada en niños, y, en combinación con otros medicamentos, en el tratamiento de casos refractarios en adultos.<sup>4</sup> Se sabe que la inclusión del ácido dipropilacético en un tratamiento ya en desarrollo puede resultar en alteraciones de los niveles séricos de las otras drogas utilizadas concomitantemente<sup>5</sup>, pudiendo derivar en accidentes. Esto hace especialmente importante que se haga un control eficiente de los niveles alcanzados en sangre.

#### Desarrollo de la técnica.

Hemos puesto a punto una técnica unificando características de varios de los métodos usualmente empleados, y hemos incorporado ciertos puntos que lo hacen más asequible a las condiciones de trabajo locales.

#### Técnica de extracción.

Una toma de suero (0.5 ml, exactamente medido) es acidificada con  $H_2SO_4$  12 N (0.05 ml). En el mismo tubo se agrega cloroformo (0.5 ml exactamente medido, con alcohol mirístico como Standard Interno en una concentración aproximada a 200  $\mu g/ml$ ), y la mezcla se agita (Vortex-Genie, 15 segundos a velocidad 10). Luego se centrifuga (1500 x g, durante 10 minutos), y la toma se hace directamente de la capa inferior clorofórmica, inyectando 5  $\mu l$ .

#### Técnica de cromatografía.

En nuestro estudio se utilizaron tanto un equipo Pye-Unicam 104 como un Shimadzu GC-6AM, con detector FID dual.

#### Condiciones de operación.

Columna; dietilenglicol succinato (DEGS) 10% sobre Diatomite. C-AW-DMCS 100-120 mallas. 1,5 m longitud, 0.3 cm. diámetro interno.

Gas portador;  $N_2$  a 30 ml/min.

Temperatura del horno; 150° C.

Temperatura de inyector y detectores; 250° C.

Tiempo de retención del ácido dipropil-acético; 211 segundos.

Tiempo de retención del Standard Interno; 434 segundos.

Se lograron recuperaciones que oscilaban en un 96 a 102% sobre sueros testigo, y se pudo detectar tenores en sueros problema desde 15  $\mu g/ml$  hasta 150  $\mu g/ml$ . Los tenores terapéuticos sugeridos<sup>6</sup> son de 40 a 80  $\mu g/ml$ .

#### Comentarios.

La técnica en total da resultados aceptables con los sueros testigo. Es rápida, ya que el tiempo desde su comienzo hasta completar la cromatografía es de 20 minutos como promedio. Al trabajarse en forma isotérmica, se puede realizar una inyección cada 8 minutos. Las tomas de suero y de cloroformo deben ser exactas, y puede mejorarse este paso con la utilización de pipetas automáticas.

La utilización de plasma en lugar de suero resulta más engorrosa, ya que en la agitación se obtienen emulsiones con mayor frecuencia. El uso de  $H_2SO_4$  12N es superior al de  $HCl$  3N<sup>3</sup> por su menor solubilidad en la capa orgánica.

El alcohol mirístico como standard interno es más accesible que el ácido 2-etil-2-metil-caproico<sup>4</sup>.

Al inyectarse directamente la capa inferior clorofórmica se evitan las pérdidas por evaporación que surgen al separar la capa inferior, evaporarla y reconstruirla, en algunas de las técnicas alternativas<sup>6, 7, 8, 9</sup>.

La columna de DEGS 10% dio resultados mejores (menor extensión de los picos, ausencia de "colas") que el PEG 20M<sup>10</sup>, y el Carbowax 6000<sup>4</sup>.

La técnica propuesta es aplicable, con pequeñas adaptaciones, a la dosificación del fármaco en sus distintas formas farmacéuticas.

Agradecimientos.

Los autores agradecen la donación de valiosos equipos por las Embajadas de la Gran Bretaña y del Japón, que hicieron posible el estudio. Al Dr. Hugo Pereira por muestras de ácido dipropilacético. Y a los numerosos contribuyentes de muestras de plasma sanguíneo, que por muchos deberán permanecer anónimos.

#### BIBLIOGRAFIA

1. - Mitraka, B. Editor. "Gas chromatographic applications in microbiology and medicine". Wiley, New York, 1977.
2. - Leal, K.W. y A.S. Troupin. *Clin. Chem.* **23**, 1964 (1977).
3. - Anónimo. *Supelco Bulletin* **768A**. Supelco Inc. Bellefonte, PA. 1977
4. - Loscher, W. *Epilepsia* **18**, 225 (1977).
5. - Simon, D. y J.K. Penry. *Epilepsia* **16**, 549 (1975).
6. - Gram, L., H. Flachs, A. Wurtz-Jorgensen, J. Parnas y B. Andersen, *Epilepsia* **20**, 303 (1979).
7. - Meijer, J.W.A. y L. Hessing-Brand. *Clin. Chim. Acta* **42**, 215 (1973).
8. - Cremers, H.M.H.G. y P.E. Verheesen. *Pharm. Weekblad* **109**, 1 (1974).
9. - Dijkhuis, I.D. y Verbloet, E. *Pharm. Weekblad* **109**, 42 (1974).
10. - Fontan, C.R. y H.H. Hill. *J. Chromatog.* **170**, 249 (1979).

## CRITERIOS GENERALES PARA DOSIFICAR PREDNISONA Y PREDNISOLONA EN PREPARACIONES FARMACEUTICAS DE POLIFARMACOS

### DOSIFICACION DE PREDNISONA Y PREDNISOLONA EN PRESENCIA DE ANALGESICOS

Q.F.E.C. CALVERMATER de MIRALLES  
Q.F.A. IBÁÑEZ

#### RESUMEN

Se presenta un esquema analítico sencillo para dosificar Prednisona y Prednisolona en un gran número de asociaciones con otros fármacos. Sin embargo; en presencia de ciertos analgésicos la sistemática propuesta pierde validez. Se expone entonces, una puesta a punto de la dosificación de Prednisona y Prednisolona en una asociación con Dipirona, Fenilbutazona y un tranquilizante y/o relajante muscular (Meprobamato o Carisoprodol).

1) Criterios generales para dosificar prednisona y prednisolona en preparaciones farmacéuticas de polifármacos.

El análisis de preparaciones farmacéuticas de polifármacos es siempre para el Químico Analista un trabajo de búsqueda.

La bibliografía disponible, Farmacopeas en primer lugar y publicaciones especializadas en segundo lugar, es muy pobre en análisis de asociaciones medicamentosas.

Este hecho conocido, se debe principalmente, a que son muy pocas las asociaciones que tienen realmente significado farmaco-