

Sobre la estabilización de soluciones acuosas de nitroprusiato sódico

Stabilitation in aqueous solutions of sodium nitropruside

FRESNO, M. J.; SELLÉS, E. y FERNÁNDEZ, M. C.

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá de Henares. Madrid. España. Alcalá de Henares (Madrid).

RESUMEN

Se estudia la influencia que pueden ejercer el citrato trisódico y el manitol en la estabilidad de las soluciones de nitroprusiato sódico. Así mismo se compara el grado de fotoestabilidad de dicho fármaco cuando se utilizan envases de vidrio incoloro y topacio.

Se concluye que la solución de manitol al 10% resulta más adecuada desde el punto de vista que se ensaya en el presente trabajo.

Palabras clave: Estabilización de soluciones. Nitroprusiato sódico.

ABSTRACT

The influence of two adjuvants, *sodium acid citrato* and *mannitol*, in the stability of sodium nitropruside in aqueous solutions is study. In the same way, the degree of sodium nitropruside photostability is compared when the sample is stored in airtight tinted glass containers, and under other conservation conditions.

The most important conclusion of this work is that the stability of sodium nitropruside in aqueous solution is better when a 10% mannitol solution is added.

Key words: Sodium nitropruside. Stability aqueous solutions.

Recibido: 16-12-1993.

Aceptado: 22-2-1994.

BIBLID [0004-2927(1994) 35:3; 471-477]

INTRODUCCIÓN

El nitroprusiato sódico es un medicamento de urgencia en crisis de hipertensión acelerada. Está indicado en el tratamiento de la hipertensión debido a su doble acción, como vasodilatador periférico, y como reductor, por su acción directa sobre los vasos sanguíneos, de la resistencia periférica. Se puede utilizar también para controlar la hipotensión durante la anestesia general, en el fallo

congestivo cardíaco y otros desórdenes del sistema cardiovascular. Sus efectos aparecen en pocos segundos después de su administración intravenosa (1).

El nitroprusiato sódico es soluble en agua, cuyas soluciones se descomponen en función del tiempo. Así, una solución al 0,01%, y en dextrosa al 5%, se descompone del 9 al 10% en dos horas, y del 18 al 20% en cuatro horas.

El nitroprusiato es fotosensible, por lo que su reposición debe realizarse en recipientes protectores de la acción actínica (2). Suele aceptarse un ligero color rojo, aunque ciertos autores admiten tonalidades pardo-rosadas (3). Un intenso color azul sería indicativo de una completa degradación a la que contribuyen los clásicos conservadores (4).

La temperatura, factor siempre ligado a los procesos de estabilidad, influye igualmente en la alteración del nitroprusiato sódico. Así, esterilizado a 115 °C durante 30 minutos da un precipitado azul-verdoso pálido (5), si bien no resulta el calor tan agresivo que la luz.

Se estudia en el presente trabajo, primeramente, la influencia de la luz en la estabilidad de soluciones acuosas de nitroprusiato sódico que, con tal fin, se reponen en dos tipos de envase de vidrio, incoloro y topacio; y en segundo lugar, el empleo de sustancias estabilizantes.

El empleo de sustancias *estabilizantes* se utiliza como factor coadyuvante de la estabilidad. Se analizan, en este sentido, dos sustancias que pueden actuar como estabilizantes de las soluciones acuosas de nitroprusiato sódico, el *citrate trisódico* y el *manitol*.

El citrato trisódico, después de absorberse, se metaboliza y presenta acciones similares a las del bicarbonato sódico. Se emplea en el tratamiento de procesos inflamatorios de la vejiga y para prevenir la cristalluria durante el tratamiento con sulfonamidas. Es soluble en agua y a una concentración del 3,02% resulta su solución isotónica con el suero (6).

El manitol, que se administra generalmente por perfusión intravenosa, posee un valor energético muy pequeño ya que se elimina por el organismo sin metabolizar. Se ha utilizado bastante como excipiente en preparaciones farmacéuticas (7).

PARTE EXPERIMENTAL

Soluciones y Reactivos

- Solución de hidróxido sódico 1 N.
- Dimetilsulfóxido (DMSO).
- Ácido acético glacial.
- Reactivos de GRI
- Ácido tricloroacético 2,5 M.

- Sulfato férrico amónico 0,1 N.
- Citrato trisódico.
- Manitol.
- Soluciones de nitroprusiato sódico 0,01 M. Se preparan soluciones de nitroprusiato sódico 0,01 M en agua destilada que se distribuyen en tres grupos. Cada uno de ellos está formado por cuatro series de 10 unidades cada una, que se someten a los diferentes circunstancias experimentales que se ensayan en este trabajo, como se muestra seguidamente:

- * Sin estabilizantes: series 1,2,7 y 8.
- * Con citrato trisódico 0,001 M: series 3,4,9 y 10.
- * Con manitol al 10 por ciento: series 5,6,11 y 12.

Con el fin de estudiar la influencia de la luz y de la temperatura, las series impares se conservan en recipientes de vidrio incoloro (V. I.) y se mantienen a 5 °C en la obscuridad.

Las series pares se conservan en recipientes de vidrio topacio (V. T.) bajo condiciones ambientales de luz y temperatura (20 °C).

Valoración

El método empleado es el espectrofotométrico debido a su gran sensibilidad para determinar los productos de degradación del nitroprusiato sódico (10). Para ello se ha utilizado el Bausch & Lomb Spectronic 2000.

A partir de las soluciones de nitroprusiato sódico se determinan las concentraciones de nitritos y de pentacianoferratos liberados, respectivamente, siguiendo el método propuesto por Malbosc. y col. (11) que se esquematiza a continuación.

A. Determinación de nitritos liberados

El protocolo analítico seguido es el siguiente:

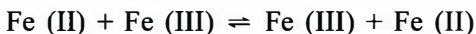
Se prepara una solución de partida con 2 ml de solución diluida de nitroprusiato sódico (0,2 mg/l), 2 ml de solución de hidróxido sódico 1 N, 2 ml de DMSO y agua c.s.p. 10 ml.

Se toman 2,5 ml de esta solución y se adicionan 2 ml de ácido acético glacial, 1 ml de reactivo de Griess A, 1 ml de reactivo de Griess B y agua c.s.p. 7 ml.

Los nitritos se determinan mediante valoración espectrofotométrica a 530 nm.

B. Determinación de pentacianoferratos liberados

Se valora la concentración de un complejo pentacianoferrato-dimetilsulfóxido $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{DMSO}]$ que produce una coloración azulada fundamentada en una reacción de tipo:



Se toman 2,5 ml de la solución de partida y se adiciona 2 ml de ácido tricloroacético, 0,1 ml de sulfato férrico amónico 0,1 N y agua c.s.p. 5 ml. Se determinan las absorbancias a 620 nm.

Se realizan en ambos casos determinaciones periódicas a los siguientes tiempos de ensayo: 8 h, 1 día, 6 días, 10 días, 1 mes, 2 meses y 3 meses.

Se aplican las ecuaciones propuestas por Baaske y Buxton (12, 13) para calcular las concentraciones de nitritos y pentacianoferratos liberados en función de las concentraciones de nitroprusiato sódico, respectivamente, en las que:

$$\begin{aligned} C_{\text{nitritos}} &= -21,751 (\pm 32,086) + (4,155 \pm 0,104) - 10^7 - C_{\text{NPS}} \\ C_{\text{pentacianoferratos}} &= -26,728 (\pm 13,243) + (6,359 \pm 0,136) - 10^{6-} C_{\text{NPS}} \end{aligned}$$

RESULTADOS

A partir de los valores de absorbancia obtenidos se calculan los valores correspondientes de concentraciones, expresadas en $\mu\text{g/l}$. Los resultados experimentales se representan en las Figuras 1-4, que facilitan una mejor visualización e interpretación comparativa de los resultados.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

De la observación de las figuras se deduce que las soluciones acuosas de nitroprusiato sódico son estables, al menos, durante los tres meses de estudio protegidos de la luz, o en recipientes de vidrio topacio, y en un intervalo de temperatura comprendido entre 5 °C (en nevera) y 20 °C (es decir, una temperatura media ambiental).

Se observa asimismo la influencia claramente beneficiosa que supone la protección de la luz y aunque algo menos, de la temperatura, ya que las series conservadas a 5 °C y en la obscuridad, no presentan fenómenos de disociación ni degradación significativa del nitroprusiato sódico, frente a las variaciones en la concentración de nitritos y pentacianoferratos, considerablemente significativas, en las series que se reponen a 20 °C, y en presencia de la luz. Paralelamente

se observa de forma clara, la protección que supone la reposición en recipientes de vidrio topacio, puesto que disminuyen sensiblemente, en este caso, las concentraciones de nitritos y pentacianoferratos (Figs. 2 y 4); lo que, en principio, parece lógico pues ya se apuntaba en la literatura el carácter fotosensible del nitroprusiato sódico.

Respecto a los estabilizantes incorporados, objeto principal de este estudio, se propone el empleo de manitol frente al citrato trisódico, como se deduce de los niveles de degradación observados en las series 5, 6, 11 y 12, y de manera más acusada, en las que se reponen en la obscuridad y baja temperatura. Respecto al citrato trisódico no se obtienen resultados significativos desde el punto de vista de la estabilidad, especialmente en lo que respecta a las series 9 y 10. Este hecho, ya había sido apuntado por Regnault-Roger y col., que tampoco obtuvieron resultados concluyentes (11).

Efectivamente, en este trabajo se corrobora esto último, ya que en nuestra opinión, el citrato trisódico resulta demasiado agresivo como complejante de metales pesados, por lo que parece más lógico el empleo de un estabilizante más suave, del tipo del manitol, que resulta, por otra parte, más fisiológico a los procesos de hipertensión y otros problemas cardiovasculares en los que se recomienda el uso farmacológico del nitroprusiato sódico.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) MARTINDALE (1989): *The Extra Pharmacopoeia*, 29.ª edición, 166. The Pharmaceutical Press, London.
- (2) DAVIDSON, S. W. & LYALL, D. (1987): *Pharm. J.*, **2**:599.
- (3) TOURVILLE, J. (1975): *Drug Intell. Clin. Pharm.*, **9**:361.
- (4) HARGRAVE, R. E. (1974): *J. Hosp. Pharm.*, **32**:188.
- (5) CHALLEN, R. G. (1967): *Australas. J. Pharm.*, **48**:5110.
- (6) *Op. cit.* (1), 639.
- (7) *Op. cit.* (1), 604.
- (8) CHARLOT, G. (1966): *Les méthodes de la chimie analytique*, 5.ª ed., Masson, Paris, p. 10.
- (9) MALBOSC, R., REGNAULT-ROGER, C. & BORGIA, A. (1984): *Anal. Letters.*, **17**:1317.
- (10) FRANK, M. J., JOHNSON, J. B. & RUBIN, S. H. (1976): *J. Pharm. Sci.*, **65**:44.
- (11) REGNAULT-ROGER, C., BORGIA, A., TRABELSI, H. & MALBOSC, R. (1987): *Ann. Pharm. Franç.*, **45**:225.
- (12) BAASKE, D. M., SMITH, M. D., KARNATZ, N. & CARTER, J. E. (1981): *J. Chromatog.*, **212**:339.
- (13) BUXTON, G. V., DAINTON, F. S. & KALECINSKI, J. (1969): *Int. J. Radiat. Phys. Chem.*, **1**:87.

Nitritos liberados según el t de conservación

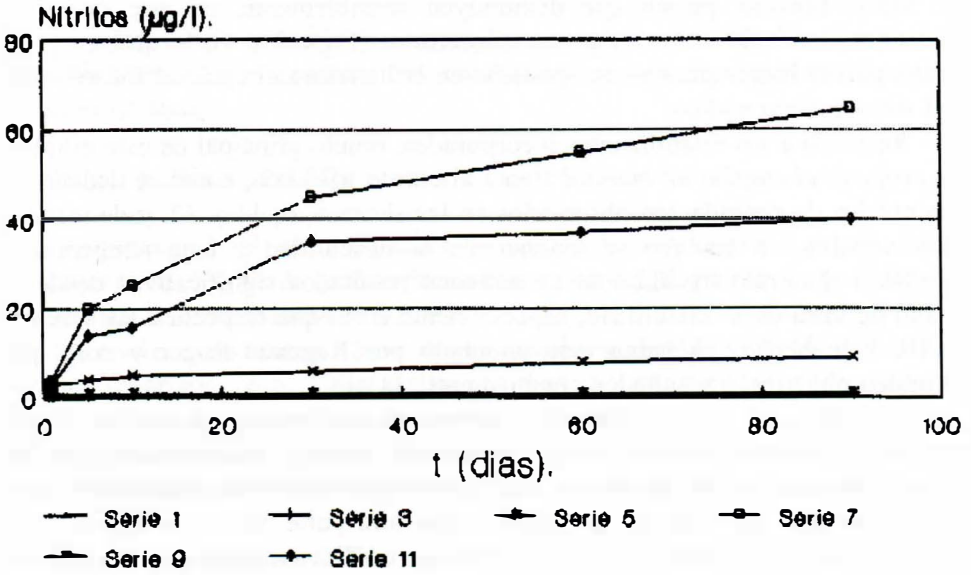


Fig. 1.—Soluciones envasadas en VI.

Nitritos liberados según el t de conservación

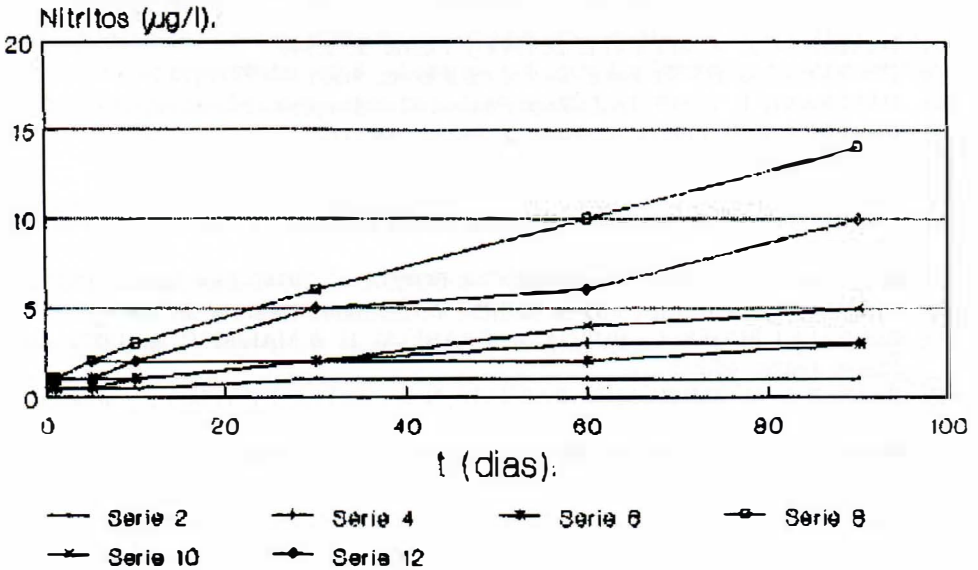


Fig. 2.—Soluciones envasadas en VT.

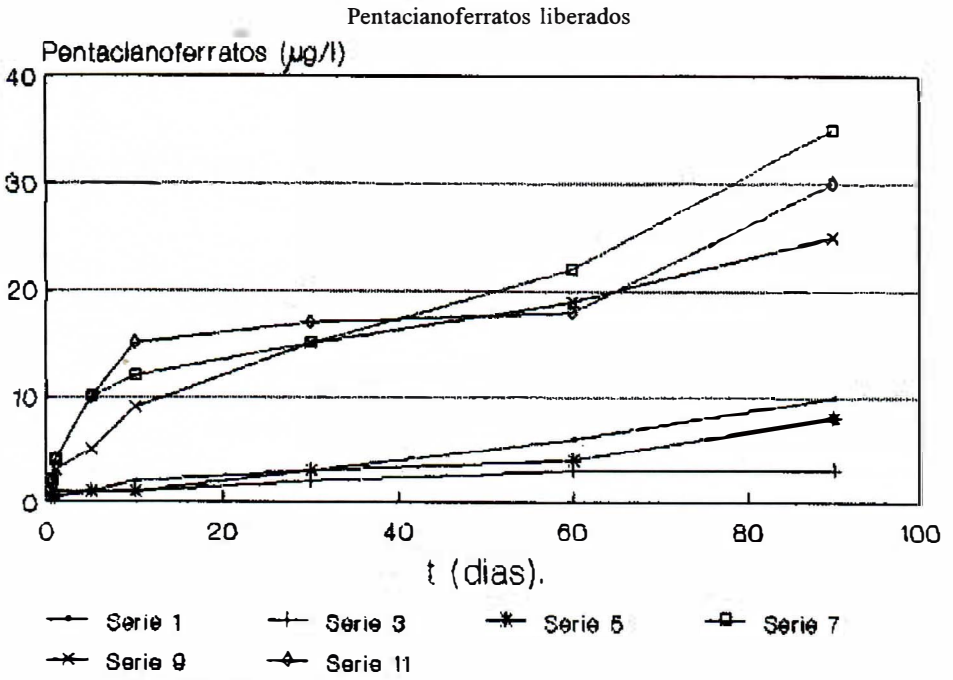


Fig. 3.—Soluciones envasadas en VI.

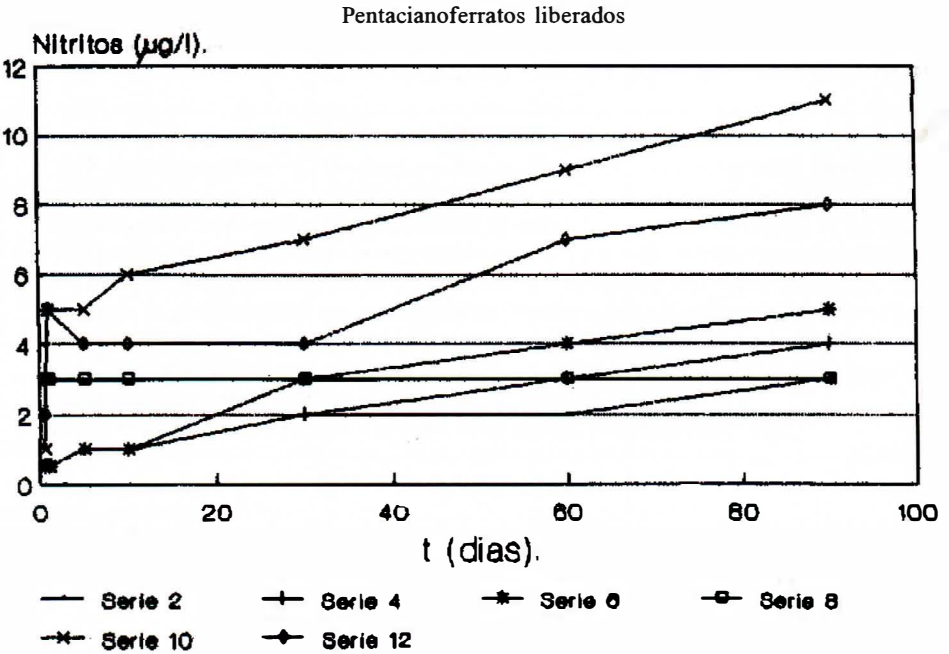


Fig. 4.—Soluciones envasadas en VT.