

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA. FACULTAD DE
FARMACIA. UNIVERSIDAD DE GRANADA

DETECCION DE NEUROLEPTICOS EN URINA.
I.- FARMACOS FENOTIAZINICOS

J. Cabo, M. J. Gámez y J. Jiménez

RESUMEN

Pretendemos standarizar la detección de fármacos fenotiazínicos en orina total y en extractos obtenidos por un sistema rápido, además de sencillo y económico, tanto en fase de extracción como de detección (C.C.F.).

En las placas cromatográficas de orina total, hemos podido detectar productos de eliminación de acepromazina, clorpromazina, levomepromazina, perfenazina, periciazina y tioridazina.

En los extractos de orinas detectamos en todos los fármacos ensayados productos de su eliminación.

SUMMARY

This study is an attempt to standardize the detection of phenothiazinic drugs in whole urine and extracts obtained by a rapid, simple and economic system of both extraction and detection (TLC).

In chromatographic plates of whole urine, elimination products of acepromazine, chlorpromazine, levomepromazine, perphenazine, pericyazine and thioridazine were detected.

In urine extracts elimination products of all drugs tested were also detected.

INTRODUCCION

Los fármacos fenotiazínicos frecuentemente se ingieren en cantidades excesivas, por lo que la detección de estos fármacos o sus metabolitos es muy necesaria

para el diagnóstico de una probable intoxicación. La importancia de ello viene avalada por la copiosa bibliografía sobre el tema de la que, a título de ejemplo, seleccionamos las siguientes citas (1,2,3,4,5,6).

Para dicha detección es importante utilizar una técnica rápida y sencilla.

Decidimos poner a punto para la detección de estos fármacos un sistema, basado en la C.C.F. que constituya una aportación científicamente rentable, habida cuenta de la relación resultados útiles asequibilidad de técnicas empleadas.

MATERIAL Y METODOS

Fármacos: Acepromazina, clorpromazina, levomepromazina, perfenazina, periciazina, pipotiazina, tioproperazina, tioridazina y trifluoperazina.

Fármacos oxidados: Con H_2O_2 30 %.

Administración de fármacos y recogida de muestras de orina: los fármacos se administraron a ratas wistar (peso aprox. 200 gr.) por vía oral. Los animales se mantienen en jaulas metabólicas, recogiendo la orina en periodos de 24 horas hasta que no se detecta el fármaco. Después de filtrar las muestras recogidas son cromatografiadas. Las muestras de orina se extraen con éter, y los extractos concentrados son cromatografiados.

Condiciones cromatográficas (orinas totales): Depositamos directamente en la placa cromatográfica una cantidad de orina, siempre en proporción de 6 μ l por cada ml de orina recogida y cromatografiamos juntos con el patrón de fármaco puro y del resultado de su oxidación, en las siguientes condiciones:

Fase estacionaria: Silicagel G

Fase móvil: Benceno/dioxano/dietilamina/agua (70/17,5/7,5/1).

Revelador: 25 ml SO_4H_2 18H + 75 ml etanol + 0,4 g Cl_3Fe $6H_2O$.

Extracción de los fármacos y/o metabolitos presentes en la orina: Adicionamos a la muestra de orina unas gotas de NH_4OH (concentrado) hasta $PH > 10$. La pasamos a una ampolla de decantación y extraemos con éter (3 porciones sucesivas de 4 ml cada una). Adicionamos a las fracciones etéreas reunidas, una pequeña cantidad de sulfato sódico anhidro. Filtramos y concentramos el extracto a presión reducida.

Condiciones cromatográficas (extractos de orina): Cromatografiamos el volumen total de los extractos junto al fármaco puro y el resultado de su oxidación en las siguientes condiciones:

Fase estacionaria: Silicagel G.

Fase móvil: Butano/ácido acético/agua (60/15/25).

Revelador: 25 ml SO_4H_2 18N + 75 ml etanol + 0,4 g Cl_3Fe $6H_2O$

RESULTADOS

Cromatografía en capa fina de las orinas: En la tabla I se reúnen los datos de la C.C.F. de orinas totales, recogidas durante las 24 horas siguientes a la administración de los fármacos. Transcurrido este periodo de tiempo, no se detecta ningún fármaco ni producto de eliminación.

Algunas de las manchas detectadas corresponderían a metabolitos pues no coinciden con las del respectivo fármaco puro y tampoco aparecen en la orina de animales no tratados.

De cada fármaco se han administrado 3 dosis distintas a lotes de tres animales.

Tabla I

FARMACO	DOSIS mg/rata	RF de las manchas detectadas en la orina de los animales a los que administramos fármacos			
Acepromazina	1	7-A(2)		29-PO(2)	
	2	7-A(1)		29-PO(2)	
	3	7-A(2)		29-PO(3)	
Clorpromazina	1	10-A(3)		42-PO(1)	
	2	10-A(3)		42-PO(2)	
	4	10-A(3)		42-PO(3)	
Levomepromazina	2	—	—		
	4	—	—		
	6	7-A(1)	20-(2)		
Perfenazina	2			10-PO(3)	15-C(1)
	4			10-PO(3)	15-C(3)
	6			10-PO(3)	15-C(3)
Periciazina	1			21-PO ₂ (3)	
	1,5			21-PO ₂ (3)	
	2			21-PO ₂ (3)	
Tiordazina	5	—		31-PO ₁ (1)	
	7,5	12-A(2)		31-PO ₁ (3)	
	10	12-A(3)		31-PO ₁ (3)	

() Corresponde al número de animales en los que se detectó mancha.

A,B...etc., corresponde a productos eliminados en orina cuyo RF no coincide con los patrones.

PO corresponde a productos eliminados en orina y cuyo RF coincide con el producto de oxidación del patrón cuando da mancha única.

PO₁ — PO₂ corresponde a productos eliminados en orina cuyo RF coincide con alguno/s de los productos de oxidación del patrón, cuando éste da lugar a dos manchas.

Tabla II

FARMACO	DIAS	DOSIS mg/rata	RF de las manchas detectadas en la orina de los animales a los que administramos fármacos				
Acepromazina	1°	1		24PO(3)	32C(1)	37P(3)	42E(1)
	2°	1		24PO(1)	32C(1)		
	1°	2		24PO(3)	27B(3)	32C(3)	37P(3) 42E(1)
	2°	2		24PO(2)		32C(2)	37P(2) 42E(1)
	1°	3		24PO(3)	27B(2)	32C(3)	37P(3)
	2°	3		24PO(2)		32C(2)	37P(3) 42E(2)
Clorpromazina	1°	1	30A(3)	37PO(3)	41B(3)		48P(3) 52E(3)
	2°	1	30A(3)	37PO(2)			48P(3) 52E(3)
	3°	1	30A(2)	37PO(1)			48P(1)
	1°	2	30A(3)	37PO(3)	41B(3)		48P(3) 52E(3)
	2°	2	30A(2)	37PO(2)			48P(3) 52E(2)
	3°	2	30A(3)	37PO(2)			48P(3)
	1°	4	30A(3)	37PO(3)	41B(2)		48P(3) 52E(3)
	2°	4	30A(3)	37PO(3)			48P(3) 52E(3)
	3°	4	30A(3)	37PO(3)			48P(3) 52E(1)
Levomepromazina	1°	2		31PO(3)	38B(3)		45P(3) 52E(2)
	2°	2		31PO(1)	38B(1)		45P(3) 52E(1)
	1°	4		31PO(3)	38B(3)		45P(3) 52E(1)
	2°	4		31PO(2)	38B(2)		45P(3) 52E(1)
	1°	6		31PO(3)	38B(3)		45P(3) 52E(3)
	2°	6		31PO(3)	38B(2)		45P(3) 52E(3)
Perfenazina	1°	2		26PO(3)	33B(3)		37P(2)
	2°	2		26PO(3)	33B(1)		37P(1)
	1°	4		26PO(3)	33B(3)		37P(2) 42E(1)
	2°	4		26PO(1)	33B(1)		37P(3) 42E(1)
	1°	6		26PO(3)	33B(3)		37P(3)
	2°	6		26PO(1)	33B(3)		37P(3)
Pipotiazina	1°	0,5		31PO(3)	35B(1)		42P(3)
	1°	0,75		31PO(3)	35B(2)		42P(3)
	2°	0,75					42P(1)
	1°	1		31PO(3)			42P(3)
	2°	1					42P(2)
Periciazina	1°	1		28PO ₂ (3)	33B(3)		44P(3)
	2°	1		28PO ₂ (3)	33B(1)		44P(3)
	1°	1,5		28PO ₂ (3)	33B(3)		44P(3)
	2°	1,5		28PO ₂ (3)			44P(3)
	1°	2		28PO ₂ (3)	33B(2)		44P(3)
	2°	2		28PO ₂ (3)	33B(2)		44P(3)
Tioproperazina	1°	1		15PO(3)	20B(1)		28P(3) 33E(1)
	1°	2		15PO(3)	20B(2)		28P(3) 33E(3)
	1°	3		15PO(3)	20B(3)		28P(3) 33E(3)

Tabla II

FARMACO	DIAS	DOSIS mg/rata	RF de las manchas detectadas en la orina de los animales a los que administramos fármacos				
Tioridazina	1°	5	12PO ₁ (2)	18PO ₂ (3)	28B(3)	36C(3)	
	1°	7,5	12PO ₁ (3)	18PO ₂ (3)	28B(3)	36C(3)	40D(1)
	2°	7,5	12PO ₁ (1)	18PO ₂ (3)	28B(3)	36C(2)	
	1°	10	12PO ₁ (3)	18PO ₂ (3)	28B(3)	36C(3)	40D(1)
	2°	10	12PO ₁ (3)	18PO ₂ (3)	29B(3)	36C(3)	
Trifluopèrazina	1°	1		24PO(3)	30B(3)		
	2°	1		24PO(2)	30B(2)		
	1°	1,5		24PO(3)	30B(3)		
	2°	1,5		24PO(2)	30B(1)		
	1°	2		24PO(3)	30B(3)		
	2°	2		24PO(3)	30B(3)		

() Corresponde al número de animales en los que se detectó mancha.

A,B... etc., corresponden a productos eliminados en orina cuyo RF no coincide con los patrones.

PO corresponde a productos eliminados en orina y cuyo RF coincide con el producto de oxidación del patrón cuando da mancha única.

PO₁ — PO₂ corresponde a productos eliminados en orina cuyo RF coincide con alguno/s de los productos de oxidación del patrón, cuando éste da lugar a dos manchas.

P corresponde a los productos eliminados en orina cuyo RF coincide con el patrón.

Cromatografía en capa fina de los extractos: en la tabla II se indican los resultados obtenidos al cromatografiar los extractos de orina de las ratas tratadas con los distintos fármacos. Es de destacar el hecho de que siempre aparecen o bien el fármaco, o bien producto de su oxidación o incluso ambos, a diferencia de lo que ocurría en la orina sin extraer. En ellas ciertos fármacos, no eran detectables en la placa cromatográfica.

En algunos fármacos se detecta, el producto inalterado o alguno de sus metabolitos, incluso durante varios días después de la administración del mismo. Como se hizo anteriormente se han administrado tres dosis distintas de cada fármaco a lotes de tres animales.

DISCUSION

Los resultados indican que tras la administración (vía oral) de 9 fármacos fenotiazínicos a lotes de nueve ratas, se detectan, por C.C.F. de orinas totales, productos de eliminación de: acepromazina, clorpromazina, levomepromazina, perfenazina, periciazina y tioridazina. Ello pese a la sencillez de la metodología y lo impuro de la muestra cromatografiada.

A la gran ventaja que supone la mencionada detección del medicamento y/o sus posibles metabolitos directamente en orina, se suman los resultados conseguidos con los extractos urinarios. Hay que tener en cuenta que estos se obtienen mediante un sistema sencillo y rápido que sin llegar a una gran purificación, ofrece una útil información experimental previa, respecto a la visión general de metabolismo y velocidad de excreción de estos fármacos. En todos los estudiados podemos observar manchas cromatográficas que proviene del fármaco o de sus posibles metabolitos utilizando tan sólo un revelador y dos fases móviles.

BIBLIOGRAFIA

- (1) BERRY, D.J.; GROVE, J. (1973) *J. of chromat.*, 80, 205-219.
- (2) MOFFAT, A.C.; CLARE, B. (1974) *J. Pharm. Pharmac.*, 26, 665-670.
- (3) BLASS, A.G.; THIBERT, R. J.; DRAISEY, T. F. (1974) *J. of chromat.*, 95, 75-79.
- (4) KAISTHA, K. K., (1977) *J. of chromat.*, 141, 145.
- (5) GORODETZKY, C. W. *Haudb. Exp. Pharm., Drug Addiction I*, Ed: Martín, W. R., Springer, Berlín (1977).
- (6) BAILEY, L. C. (1979) *Am. J. Pharm. Educ.*, 43, 227-229.