

FACULTAD DE FARMACIA

ESTABILIDAD E INTERACCIONES DE MEZCLAS DE
MEDICAMENTOS: COENZIMA A CON PENICILINA G

María Angeles Herrador Morillo

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

1979

MEMORIA presentada en la Facultad de Farmacia de
la Universidad de Sevilla, para aspirar
al Grado de Licenciado en Farmacia por
María Angeles Herrador Morillo.

María Angeles Herrador

Fdo.: María Angeles Herrador Morillo.
Aspirante al Grado de Licenciado en
Farmacia.

El presente trabajo ha sido realizado bajo la dirección
conjunta de:

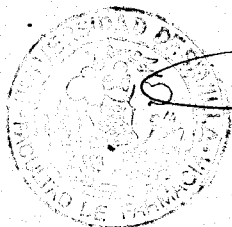
J. Herrera Carranza

Dr. Joaquín Herrera Carranza
Director Fundación AVENZOAR
Prof. Biofarmacia y Farmaco-
cinética. Facultad Farmacia
SEVILLA

C. Buenestado

Dra. Catalina Buenestado Romero
Profª. Farmacia Galénica
Facultad de Farmacia
Universidad de Sevilla
SEVILLA

Ve Bº
EL Decano.



El presente trabajo ha sido realizado durante el curso 1978/79 en los LABORATORIOS DE LA FUNDACION FARMACEUTICA "A V E N Z O A R".

Mi agradecimiento a:

Dr. Don Joaquín Herrera Carranza, Director Técnico de "AVENZOAR" y Profesor de Biofarmacia y Farmacocinética de la Facultad de Farmacia de Sevilla, que con tanta solicitud me ha dirigido el presente trabajo, prestándome siempre el mayor interés y dedicación para el desarrollo del mismo.

Dra. D^a. Catalina Buenestado Romero, Profesora de Farmacia Galénica de la Facultad de Farmacia de Sevilla, por sus constantes y valiosas orientaciones en materia bibliográfica.

Don Rafael Alvarez Colunga, Presidente del Ilustre Colegio Farmacéutico de Sevilla y Presidente de la Comisión General de la Fundación "AVENZOAR"; Don Francisco Moreno Ponce, Presidente del Comité Ejecutivo de la misma, y de modo general, a la Institución "AVENZOAR", que ha puesto a mi disposición todos los medios necesarios para la realización de esta tesina.

I N D I C E

	<u>Página</u>
INTRODUCCION:	
Farmacología del Coenzima A	7
Farmacología de la Penicilina G	10
Mezcla de Coenzima A con Penicilina G	15
Problemática general de las mezclas de medicamentos.	16
Comentario particular sobre el caso Coenzima A más Penicilina G	22
Motivación del presente trabajo	23
MATERIAL Y METODO	25
RESULTADOS Y DISCUSION:	
Coenzima A	30
Penicilina G.	45
Coenzima A con Penicilina G	64
CONCLUSIONES	74
BIBLIOGRAFIA	76

I N T R O D U C C I O N

dos. Interviene también en la formación de la acetilcolina, transmisor químico en la sinapsis nerviosa y en la acetilación desintoxicante de diversos fármacos como las sulfonamidas. (2).

Se absorbe rápidamente por vía oral y parenteral, se distribuye por todo el organismo, los niveles mayores están en hígado, suprarrenales, corazón y riñones. No se metaboliza. se elimina un 70 % por orina y el resto por heces. El deficit en animales da pelagra, pero no se han encontrado deficiencias en los humanos (1) ya que es un derivado del ácido pantoténico llamado así por lo ampliamente distribuido que se encuentra en la naturaleza, se ha apuntado sin embargo que puede existir deficit de ácido pantoténico en el hombre lo cual tendría las siguientes consecuencias:

- 1.- disminución de la excreción de 17-cetoesteroides.
- 2.- disminución del metabolismo basal.
- 3.- aumento de las proteínas séricas totales y modificaciones evidentes del cuadro proteico.
- 4.- disminución del glucógeno hepático.
- 5.- disminución de la actividad fosfatásica intestinal. (3)

El uso en terapéutica del CoA no se acepta en muchos países ya que se puede reemplazar por el ácido pantoténico, mucho más económico (1), además, el CoA no entra en la célula, en cuanto al acetilCoA no solo no es importable por las células sino que ni siquiera es trasladable del citoplasma a las mitocondrias: así pues, para llegar al ciclo de Krebs hay dos barreras insalvables, aún con inyección parenteral. (4). Contra esto otros autores opinan que en numerosos procesos los coenzimas vitamínicos en general, son eficaces cuando fracasa la vitamina (en este caso el ácido pantoténico); bien porque para absorberse necesiten su previa transformación en la for-

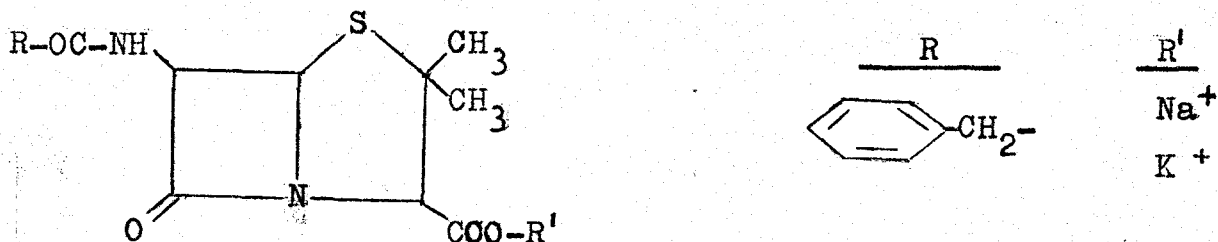
ma coenzimática; bien porque en el interior de la célula el organismo no sea capaz de formar el coenzima a partir de la vitamina. (5)

A pesar de todo el CoA se utiliza con resultados terapéuticos muy variables, estando implicado en multitud de procesos como son: la formación de citrato, la oxidación de piruvato, la oxidación y síntesis de ácidos grasos, la síntesis de triglicéridos, colesterol y fosfolípidos y la acetilación de aminos, colina y glucosaminas metabólicas, para protección contra la irradiación (se admite que esta protección está asegurada porque capta los iones OH formados al incidir las radiaciones en las moléculas que constituyen la célula, ya que esta radiación provoca la formación local de agua oxigenada, seguida de la descomposición con formación de iones OH que se fijan sobre los constituyentes orgánicos fundamentales a los que disocian provocando reacciones irreversibles de destrucción celular, al captar los OH evita así su acción destructora sobre las sustancias vivas) y como coadyuvante en numerosos tratamientos. Está contraindicado en infartación cardiaca aguda. La dosis a la que se usa es hasta de 1 mg intramuscular o por inyección intravenosa lenta o infusión. (6).

FARMACOLOGIA DE LA PENICILINA G

El nombre de Penicilina es el aplicado a un grupo de sustancias antibióticas producidas por varias especies de hongos pertenecientes al género *Penicillium*, especialmente al *P. notatum* y al *P. chrysogenum*, sobre todo este último. (7).

La Penicilina G o Bencilpenicilina posee al igual que todas las sustancias del grupo de la penicilina un núcleo común, el ácido penicilánico, que tiene un sistema anular formado por la unión de un anillo β -lactámico tetragonal y uno pentagonal de tiazolidina; el primero, constituye una estructura única de estos antibióticos, por lo que se denomina β -lactámicos. El citado núcleo está unido por un enlace peptídico a una cadena lateral o radical. (8). Esta estructura ha sido confirmada por síntesis (9).



La introducción de penicilina en el organismo permite, después de un acoplamiento parcial con las proteínas del suero, una difusión adecuada en los distintos parénquimas si la dosis es suficiente. Es posible su paso al líquido pleural, sinovial y pericardio. Su paso al líquido cefalorraquídeo es un 30 % de la circulación sanguínea (10).

La eliminación por bilis es muy alta, pero se reduce notablemente si hay lesión del parénquima hepático. La eliminación renal, tubular casi toda, representa el 40 a 80 %, pero la filtración aminora en enfermos renales crónicos, lo cual conlleva a una mayor concentración sanguínea. Esta con-

dicción renal se promueve en clínica añadiendo retardadores de la eliminación urinaria de la penicilina, tipo probenecid, obteniéndose alto nivel sanguíneo para sepsis graves.

El modo de acción de la penicilina contra gérmenes sensibles se ejerce por interferencia de la biosíntesis de los mucopéptidos que van a constituir la pared bacteriana (11). La bacteria sin pared no resiste los diversos cambios osmóticos, ni menos aún el complejo mecanismo defensivo del organismo humano, por cuya razón la acción penicilínica es de tipo bactericida ya que provoca la lisis del microbio (12).

Las bacterias sensibles a penicilina están ubicadas en sectores determinados del espectro bacteriano, por cuya razón se dice que la penicilina es de espectro limitado.

El estreptococo, especialmente hemolítico, productor de numerosas infecciones, es muy sensible a penicilina como también lo es el neumococo.

El estafilococo fué muy sensible en la primera etapa de la industrialización de la penicilina, pero con posterioridad, por un proceso selectivo de tipo ecológico, se han desarrollado cepas resistentes, productoras de penicilinasas, capaces de anular al antibiótico. Estas cepas resistentes del estafilococo son de rigor en las infecciones hospitalarias. Sin embargo, todavía existen algunas sensibles a penicilina, pudiendo estimarse en un número aproximado del 25 %.

El meningococo es muy vulnerable a la penicilina. Otra *Neisseria* gramnegativa, el gonococo, es sensible a penicilina, aunque se han descrito cepas resistentes.

Tiene discreta acción contra bacilos grampositivos, entre ellos: bacilo de Loeffler, causante de la difteria, ciertos *Clostridium* productores del tétanos y la gangrena

12

gaseosa. Más efectiva y realista es la acción contra el Bacillus anthracis, causante del carbunco humano. También es efectiva contra un bacilo corto grampositivo: Listeria monocytogenes.

El Treponema Pallidum es fácilmente destruido con dosis bajas de penicilina, con las cuales ha sido posible la curación de la sífilis.

Algunos tipos de leptospiras son susceptibles al tratamiento penicilínico.

Ciertos Actinomicetes son tratados con altas dosis obteniéndose resultados dudosos.

La penicilina no actúa contra el Mycobacterium tuberculosis ni contra Escherichia coli, Aerobacter aerogenes, Salmonella, Shigella, Klebsiella pneumoniae, grupo Proteus-Pseudomonas, Pasteurella, Brucella, diversas especies de Haemophilus, virus, Mycoplasma y Rickettsias.

Algunos gérmenes gramnegativos son capaces de producir penicilinasas, entre ellos E. coli y Pseudomonas, que inactivan el preparado de forma similar al estafilococo (13).

Puede observarse neurotoxicidad cuando se emplean megadosis por vía endovenosa en pacientes ancianos o con insuficiencia renal; clínicamente se manifiesta con insomnio, alucinaciones, mioclonías, episodios tónico-clónicos, etc. El electroencefalograma muestra una disritmia difusa (14).

La tolerancia orgánica a penicilina no debe confundirse con las reacciones condicionadas por la sensibilización del organismo, proceso no dependiente del antibiótico como fármaco, sino de una particular predisposición del receptor.

El complejo proceso de hipersensibilidad se produce en ciertos individuos por contactos anteriores con el fármaco.

La reacción por sensibilización sin haber tenido contacto previo, se atribuye a la presencia de dermatomicosis provocadas por hongos con alérgenos cruzados (15). Se ha descrito también hipersensibilidad provocada por transfusiones sanguíneas (16).

Por último, en el curso de un tratamiento icicial con penicilina, si éste se prolonga durante semanas, puede originarse la formación de anticuerpos capaces de reaccionar con el antígeno sensibilizante y provocar diversos episodios clínicos.

La síntesis clínica práctica de las reacciones colaterales observadas en el curso de la penicilinaterapia incluye:

a) Urticaria-erupciones diversas: Adoptan distintos aspectos dermatológicos tales como máculas, pápulas, roseolas, dermatitis y aún dermatitis exfoliativas.

No son frecuentes si se advierte la profusa aplicación de penicilina, pero entre todas las reacciones cutáneas posibles la urticaria es prevalente, con el complejo clínico que la caracteriza: escozor, prurito, fiebre... Dentro de este grupo se incluye la presencia esporádica de edema angioneurótico localizado en determinados sectores de la anatomía: párpados, labios y, a veces, laringe.

b) Shock anafiláctico: gravísima complicación de la terapia penicilínica; ocurre raramente. La rapidez sorpresiva de su presentación y la gravedad de la sintomatología son susceptibles de un tratamiento efectivo. El cuadro clínico está dominado por descenso tensional, taquicardia, palidez. Se anticipan algunos síntomas como urticaria, sudoración, disnea, vértigo... La inmediata aplicación de adrenalina o efedrina subcutánea con inyección simultánea de esteroide soluble por vía intravenosa, es de rigor.

El shock anafiláctico sucede con posterioridad a otros empleos terapéuticos de la penicilina.

c) Reacciones alérgicas en otros órganos o sistemas: Es posible la presencia de eosinofilia progresiva en el curso de un tratamiento con penicilina, sin otra manifestación cutáneo-mucosa. Se ha descrito el síndrome de Loeffler o neumonía eosinofílica, pero con preparados penicilínicos en solución oleosa o cera (17).

d) Reacción de Jarisch-Herxheimer: La penicilina aplicada en el curso de ciertas enfermedades infecciosas provoca inicialmente un empeoramiento general o intensificación de la sintomatología propia de la enfermedad. Dada su cualidad bactericida es posible la repercusión clínica en los productos de la lisis microbiana masiva.

El esteroide soluble aminora notablemente esta reacción colateral.

e) Superinfección: El tratamiento oral o las tabletas de dilución local pueden ocasionar modificaciones de la flora bacteriana de la boca, con cambio de color de la mucosa lingual, melanoglositis, llamada vulgarmente lengua negra o peluda (13). Esta eventualidad, supone un complejo mecanismo atribuible a hongos, levaduras y disfunción bacteriana surgidos por alteración del equilibrio bacteriano. La superinfección por Candida albicans o estafilococos resistentes o Pseudomonas aeruginosa en tratamientos prolongados con penicilina, es una contingencia real pero con riesgo menor en relación con otros antibióticos (18).

MEZCLA DE COENZIMA A CON PENICILINA G

Después de este breve estudio farmacológico del CoA y la Penicilina G y de conocer cuales son sus principales aplicaciones y la problemática que plantea su uso, se pasa a ver la incidencia o la frecuencia de aplicación que esta mezcla tiene en los hospitales.

Según un trabajo de revisión de todas las mezclas de medicamentos en suero que se han administrado durante un periodo de tiempo de unos seis meses en el centro maternal de la Ciudad Sanitaria "Virgen del Rocío" y realizado por los Drs. C. Buenestado, E. Agruilar y M. Atienza, se demuestra que el número de mezclas CoA más Penicilina G administradas durante este periodo de tiempo ha sido de 4 en suero de levulosa y otras 4 en glucosalino, número que puede parecer escaso pero hay que tener en cuenta que el estudio ha sido hecho en un centro maternal, donde la mayoría de los tratamientos son muy simples. La incidencia de esta mezcla aumenta en otros servicios como cuidados intensivos, traumatismo, quirófano... no disponiéndose de datos estadísticos en estos casos, pero se puede decir que la mezcla CoA más Penicilina G en sueros glucosado (sobre todo), glucosalino y levulosa se emplea con relativa frecuencia.

Para centrarse en el tema de la posible interacción entre el CoA y la Penicilina G, revisaremos un poco la problemática general de las mezclas de medicamentos y sus interacciones.

Por interacción medicamentosa se entiende cualquier interacción entre dos o más medicamentos entre sí, entre medicamentos y medios diagnósticos (contrastes), entre medicamentos y alcohol por lo que la efectividad o la toxicidad del medicamento en cuestión se desvía de la norma, tanto en más como en menos, o por lo que se alteran sus niveles en los líquidos orgánicos, bien sea en cuanto a cantidad, en cuanto a permanencia o duración. Así pues, se define la interacción medicamentosa diciendo que es todo fenómeno que se produce cuando el efecto de un medicamento resulta modificado por la administración previa, concomitante o posterior de otro medicamento, de un componente de la alimentación, o de otras sustancias como, por ejemplo, los contrastes radiológicos.

A pesar de la abundante literatura aparecida recientemente sobre interacciones medicamentosas, los conocimientos actuales son insuficientes para que se pueda hacer predicciones en relación con la probabilidad de aparición de interacciones que pudiera tener un determinado medicamento y tampoco predecir la probable gravedad de dichas interacciones o sus posibles ventajas.

Se habla de dos tipos de interacciones medicamentosas:

a) Tipo sinérgico: La administración en un mismo plazo de tiempo de varios medicamentos da lugar en algunos casos a una potenciación de sus efectos terapéuticos beneficiosos y se habla entonces de sinergia o de medicamentos sinérgicos. Pero esta potenciación también puede resultar perju-

dicial cuando lo que se potencian no son los efectos terapéuticos sino los efectos secundarios indeseables.

b) Tipo antagonico: Los antagonismos entre medicamentos, al igual que los sinergismos, también pueden ser beneficiosos o perjudiciales.

En cuanto a los mecanismos generales de las interacciones medicamentosas se pueden resumir en:

- 1.- Interacciones antes de su administración.
- 2.- Interacciones durante o después de su administración.
 - a) a nivel de los procesos de absorción.
 - b) a nivel de los mecanismos de transporte hemático.
 - c) a nivel tisular.
 - d) por alteración de la biotransformación y del metabolismo de los medicamentos.
 - e) por alteración de los mecanismos de eliminación de los medicamentos.

Centrándonos en el apartado primero, es decir, interacciones antes de su administración, ha adquirido gran actualidad e importancia motivada por el hecho de que se ha empezado a imponer la costumbre de adicionar medicamentos "en el frasco" de las soluciones para uso intravenoso, se hace cada vez más obvio que la integridad y eficacia de algunos medicamentos no se conserva de forma adecuada. Pueden producirse interacciones entre el medicamento y el líquido, o, en caso de adición de varios medicamentos al mismo frasco, entre dos o más de ellos, estas interacciones serán, además, distintas en cada caso, ya que dependen de la temperatura, la duración del tiempo para la interacción, el pH, la exposición a la luz, la presencia de electrolitos y la inestabilidad inherente de aquellos líquidos que son emulsiones o que contienen ingredientes en concentraciones de

saturación o casi saturación. Los conocimientos actuales sobre estas interacciones son incompletos, pero se puede afirmar que:

a) No deben añadirse medicamentos a la sangre para transfusiones, ya que su opacidad impide la visualización de incompatibilidades.

b) No deben añadirse medicamentos a las soluciones de aminoácidos para uso intravenoso. Estas soluciones desvirtúan a los medicamentos degradables en medio ácido, forman conjugados potencialmente alergénicos con las penicilinas, fijan determinados medicamentos.

c) Por las mismas razones no deben administrarse a los dextranos: ácido aminocaproico, ampicilina, ácido ascórbico...

d) Las soluciones de dextrosa y levulosa (fructosa) de pH 3 a 6,5 no admiten la adición de aminofilina, kanamicina, barbitúricos solubles...

e) La solución de Ringer es incompatible con anfotericina, corticotropina, metaraminol, tetraciclina...

f) Las soluciones que contengan lactato sódico lo son con anfotericina, novobiocina y tetraciclinas.

g) La adición de cualquier medicamento o electrolito a las emulsiones grasas pueden "romper" la emulsión o producir una peligrosa agregación de glóbulos grasos.

h) Las soluciones de manitol con más del 20 % de manitol son incompatibles con todo medicamento o electrolito, y a las que contienen menores concentraciones de manitol no se les debe asociar corticotropina, barbitúricos solubles, noradrenalina, metaraminol y tetraciclinas.

i) Las soluciones de bicarbonato sódico no admiten la adición de sales cálcicas, de corticotropinas, insulina, noradrenalina...

Dado que esta relación de interacciones es incompleta (19), se puede decir de forma general que este tipo de incompatibilidades físico-químicas aparecen por la presencia de sustancias en una misma fórmula sin que lo permita su estado físico o su naturaleza química. En muchas ocasiones estas incompatibilidades se manifiestan claramente por fenómenos de precipitación, enturbiamientos, efervescencia, color, etc. pero en otras ocasiones no hay manifestación externa aparente y sin embargo ha tenido lugar un fenómeno de incompatibilidad que ha provocado la alteración o degradación de la sustancia activa y con ello la inactivación total, en tales casos solo el conocimiento previo puede conducir a la prevención de la incompatibilidad; igual puede suceder con los auxiliares tecnológicos, pues los laboratorios a lo sumo advierten en algunos casos, los inconvenientes de mezclar sus preparados con algún tipo de fármacos, pero no pueden prever todas las posibles combinaciones que se les puede ocurrir a los médicos.

Uno de los factores que influye notablemente en la formación de estas incompatibilidades es el pH, debido a que muchas sustancias medicamentosas necesitan determinado pH para actuar y determinar su máximo poder, en el caso concreto de estas mezclas para administración endovenosa, variaciones de pH pueden conducir a la pérdida de actividad, inactivación, formación de sales, formación de complejos... Como norma general hay que tener en cuenta que las sustancias con pH muy ácido o muy básico en sus soluciones son incompatibles con las de signo contrario, por lo que nunca deben mezclarse. Así, por ejemplo, las sustancias que precisen de un pH ácido para ejercer su óptima actividad o estabilidad, como las insulinas normales y algunas retardadas, y todas las sales de aminas (sean o no sustancias alcaloidicas: adrenalina, mor-

2
fina...), antibióticos usados como sales: tetraciclina, eritromicina, la mayor parte de vitaminas compuestas... todas estas sustancias puestas en solución de pH contrario provocan incompatibilidad o no actúan con su máxima eficacia.

Otro de los factores que influye notablemente es la presencia de electrolitos en el líquido de base, de manera especial a elevada concentración; esto puede ser causa directa de la precipitación de alguna sustancia activa, por ejemplo, el manitol en solución al 20 % cristaliza si se le adiciona ClNa o ClK por efecto salino. También influye la presencia de azúcares, aparentemente inocuos, la adición de CO_3HNa a estos sueros puede dar lugar a empardecimiento por reacción de los azúcares en el medio alcalino.

Influye también en la estabilidad de estas mezclas:

- El tiempo de preparación, que debe ser mínimo, aconsejándose que en ningún caso se alcance la hora.

- La duración de la administración, aconsejándose que, como máximo, dure de 6 a 8 horas, solo excepcionalmente las 12 horas.

- El estado físico de las mezclas que no sean soluciones sobresaturadas, ya que es muy fácil su desestabilización, dando fenómenos de cristalización o precipitación; por ejemplo, la solución de manitol al 20-25 % conviene calentar antes de su administración para asegurar su disolución y no es aconsejable añadir otros fármacos por ser casi seguro su precipitación.

- La sensibilidad a la luz: hay sustancias que son inestables frente a la luz, por lo que hay que evitarla cubriendo el recipiente que las contenga en solución con un papel negro.

- La contaminación: hay que tener enorme cuidado en su preparación, poniendo personal especializado y medios adecuados.

21

- La adición de otros fármacos: la adición de un segundo o tercero o más fármacos al líquido para administración endovenosa puede reducir seriamente la estabilidad de la mezcla e incluso conducir a importantes incompatibilidades (20).

COMENTARIO PARTICULAR SOBRE EL CASO CoA MAS PENICILINA G

Respecto al caso concreto de la mezcla CoA más Penicilina G, diremos que no se dispone de datos bibliográficos sobre la posible interacción del CoA en los distintos sueros. La Penicilina G por su parte, algunos autores la dan por compatible en todos los sueros; solo hay que tener en cuenta el pH entre 6 y 7. Respecto al cambio de pH, una unidad de cambio degrada a la Penicilina en 24 horas hasta un 50 %, la degradación es mucho más rápida por debajo de 5,5 y por encima de 8 (21). Se afirma también la incompatibilidad entre la Penicilina y el suero glucosado del 5 al 15 % de concentración (22). Otros autores opinan que solo es estable en suero 24 horas; en suero fisiológico solo es estable 6 horas (23). Las posibles interacciones de la mezcla CoA más Penicilina G son desconocidas ya que, como antes se dijo, no se dispone de datos en cuanto a compatibilidades del CoA en sueros.

MOTIVACIONES DEL PRESENTE TRABAJO

El motivo principal es realizar una vigilancia o control de la farmacoterapia, cosa nada fácil ya que no siempre se puede determinar "a priori" si una asociación medicamentosa puede dar lugar a una interacción o a una incompatibilidad y en otros muchos casos es muy discutible, ya que existen factores de tipo genético, fisiológico y patológico que condicionan la respuesta del organismo a un medicamento y por tanto el riesgo de interacción; si a esto se une los excipientes y demás compuestos que lleva el medicamento se deduce que muchos autores al estudiar una misma mezcla divergen en sus opiniones, ya que las respuestas en los estudios clínicos no han sido completamente iguales. Si se recuerda la definición general de incompatibilidades, se deduce la enorme importancia que tiene el conocer si una determinada asociación medicamentosa va a presentar interacciones.

Este trabajo tiene por objeto, en primer lugar, determinar el comportamiento del CoA en los diferentes sueros y luego estudiar la asociación CoA más Penicilina G para ver si existen interacciones entre sí y también estudiar cómo varía su comportamiento al mezclarlas con diferentes sueros.

Los sueros utilizados en este estudio han sido las soluciones: glucosalina, glucosada y levulosa, que son las más utilizadas en los grandes centros hospitalarios y, por tanto, las más interesantes desde un punto de vista práctico.

Este estudio se realiza "in vitro", es decir, se trata de ver si existen interacciones entre la Penicilina G y el CoA en los diferentes sueros antes de su administración, dato que será de gran valor a la hora de poder prevenir ciertos efectos clínicos desagradables para el paciente.

MATERIAL Y METODO

MATERIAL

1.- Aparatos.

Double-beam spectrophotometer UV-190 SHIMADZU
Registrado OmniScribe recorder-houston instrument
Pehachímetro BECKMAN model 35000 digital pH meter

2.- Reactivos.

CoA: Aluzime 1.000, ampollas de 1 mg. Lab. ALTER
Penicilina G: Sodiopen, viales de 2.000.000 UI. Compañía
Española de la Penicilina y Antibióticos.

Solución glucosalina isotónica de GRIFOLS:

ClNa. 1,5 g

Glucosa 16,5 g

Agua bidestilada estéril y apirógena c.s.p. 500 cc.

Solución glucosada isotónica al 5 % de GRIFOLS:

Glucosa 25 g

Agua bidestilada, estéril y apirógena c.s.p. 500 cc.

Solución de levulosa isotónica al 10 % de GRIFOLS:

Levulosa 50 g

Agua bidestilada estéril y apirógena c.s.p. 500 cc.

Agua destilada.

METODO

CoA: Se preparan 4 soluciones conteniendo cada una 1 mg. de CoA en 100 ml de agua destilada, solución glucosalina, glucosada y levulosa respectivamente, medidas en matraces aforados de 100 cc. Estas soluciones se usan como soluciones madre y a partir de aquí se hacen diluciones:

En 4 tubos de ensayo se ponen 20 cc de cada una de las soluciones madre siendo su concentración de 1 mg de CoA en 100 cc de agua destilada en el primer tubo, de 100 cc de solución glucosalina el segundo, en 100 cc de solución glucosada el tercero y en 100 cc de solución de le-

vulosa el cuarto.

En otros 4 tubos de ensayo se ponen 10 cc de cada una de las soluciones madre y otros 10 cc de agua destilada, solución glucosalina, glucosada y levulosa respectivamente, siendo la concentración de 1 mg de CoA en 200 cc de agua destilada, solución glucosalina, glucosada o levulosa según el tubo.

En otros 4 tubos de ensayo se ponen 4 cc de cada una de las soluciones madre y se añaden 16 cc de agua destilada, solución glucosalina, glucosada y levulosa respectivamente, siendo la concentración de 1 mg de CoA en 500 cc de agua destilada, solución glucosalina, glucosada y levulosa.

De estas soluciones se hacen dos lotes, uno para conservar a temperatura ambiente y otro en nevera.

Penicilina G: Se prepara de forma semejante pero usando viales de 2.000.000 de U.I. de tal forma que las soluciones madre contendrán 2 millones de UI en 100 cc de agua destilada, solución glucosalina, glucosada y levulosa respectivamente. Las primeras diluciones quedarán a la concentración de 2 millones en 200 cc y las segundas contendrán 2 millones de UI en 500 cc de agua destilada o de los diferentes sueros según el caso.

Coenzima con Penicilina G: Las soluciones madre se preparan de igual forma que en los casos anteriores, de tal modo que contengan 1 mg de CoA y 2 millones de UI de Penicilina G en 100 cc de agua destilada, solución glucosalina, glucosada y levulosa respectivamente.

Las primeras diluciones se preparan con 4 cc de cada una de las soluciones madre y se completan hasta 20 cc con agua destilada, solución glucosalina, glucosada o levulosa según el caso. Esta primera dilución quedará a una concen-

tración de 1 mg CoA más 2 millones UI Penicilina G en 500 cc.

Las segundas diluciones se preparan de forma semejante pero en este caso, se toman 2 cc de cada una de las soluciones madre y se completan hasta 20 cc con agua destilada o con el suero respectivo. Estas diluciones tendrán una concentración de 1 mg CoA más 2 millones UI Penicilina G en 1.000 cc.

Para preparar las terceras diluciones se parte de 1 cc de cada una de las soluciones madre y se completan hasta 20 cc con agua destilada o con el correspondiente suero, de esta forma obtenemos una concentración de 1 mg CoA más 2 millones UI Penicilina G en 2.000 cc. Como en los casos anteriores, se preparan 2 lotes de estas diluciones, uno para mantenerlo a temperatura ambiente y otro para conservarlo en nevera.

Con estas soluciones así preparadas, se realiza un control de sus medidas de absorción, viendo cómo varían éstas con el tiempo (para ello, se mide su absorción recién preparadas, a las veinticuatro horas y a las cuarenta y ocho horas) y con la temperatura (manteniendo un lote a temperatura ambiente y otro en nevera). Estas medidas se llevan a cabo en un espectrofotómetro de doble haz; uno de los rayos luminosos pasa por la cubeta de referencia donde se pone agua destilada, solución glucosalina, glucosada o levulosa según el caso y el otro rayo pasa por la cubeta de muestra donde se pone la solución de CoA o Penicilina G en agua y los diferentes sueros. Las corrientes procedentes de ambos tubos pasan a un sistema mezclador electrónico, el cual mide el desequilibrio entre ambos. En el caso de la mezcla CoA con Penicilina G, en la cubeta de referencia se pone una solución de Penicilina G en agua o en los diferentes sueros, de

igual concentración que la que existe en la cubeta de muestra, de esta forma, la absorción del CoA nos vendrá dada por la diferencia de absorción entre ambas cubetas. Para realizar estas medidas se han usado cubetas de cuarzo de 1 cm de paso de luz.

De igual forma, se realiza un control de los pH de estas soluciones, viendo cómo varían con el tiempo y la temperatura. Las medidas de pH se realizan en un pHímetro Beckman modelo 3500.

RESULTADOS Y DISCUSION

Como experiencia previa procedemos a hacer un espectro de absorción a los diferentes sueros comprobando que presentan un máximo de absorción a 284 nm cuya intensidad varía, siendo prácticamente igual para el suero glucosalino y glucosado y más intensa en el caso de la solución de levulosa, lo cual es lógico ya que ésta es la más concentrada.

También se realiza una medida de los pH de los diferentes sueros; estos valores de los pH serán datos a tener en cuenta a la hora de ver como son afectados al mezclarlos con el CoA, la Penicilina G o ambos a la vez. Los valores de pH obtenidos son:

suero glucosalino.	4,5
suero glucosado.	4,6
suero de levulosa.	3,8

COENZIMA A

En primer lugar, se realiza un espectro de absorción del CoA en agua y en los diferentes sueros, viendo que tiene un máximo de absorción a 270 nm; esta longitud de onda será, por tanto, la que se elija para el posterior estudio de la absorción del CoA a diferentes diluciones, pues de esta forma se obtiene, en primer lugar, una mayor sensibilidad y además se comete menor error para pequeñas variaciones en la longitud de onda y al ser diferente del máximo que presentan los sueros, no da lugar a ningún tipo de interferencia al realizar las medidas de absorción.

Las diferentes diluciones se designan por:

- A para la solución que contiene 1 mg/100 ml
- B para la solución que contiene 1 mg/200 ml
- C para la solución que contiene 1 mg/500 ml

En las gráficas, las diferentes diluciones vienen representadas de la siguiente forma:

A por _____
 B por _____
 C por - - - - -

CoA en agua: El estudio del comportamiento del CoA en agua demuestra que la absorción prácticamente permanece constante, variando muy poco con el tiempo y la temperatura, la mayor absorción la presenta la solución A que es la más concentrada, la B y C presentan absorciones semejantes a pesar de su diferente concentración.

Respecto al pH, el comportamiento de las tres soluciones a temperatura ambiente es semejante, permaneciendo prácticamente igual a las 24 horas y bajando un poco a las 48, siendo la solución A la de menor pH, le sigue la B y luego la C. En nevera, las variaciones de A y B son paralelas, disminuyendo un poco a las 24 horas para aumentar a las 48; la solución C, de menor pH inicial, experimenta una bajada más brusca a las 24 horas para aumentar en pequeño grado a las 48 horas.

CoA en suero glucosalino: Las variaciones en la absorción con el tiempo y la temperatura son prácticamente despreciables; solo señalar que aumentan un poco con el tiempo, lógicamente la solución que presenta mayor absorción es la A, le sigue B y por último C.

Con relación al pH se observa una disminución con el tiempo, esta disminución es proporcional en todas las soluciones a temperatura ambiente; sin embargo, en nevera este descenso es más brusco en la solución C.

CoA en suero glucosado: A temperatura ambiente se ob-

serva un descenso de la absorción respecto al tiempo, disminución que es semejante en las tres diluciones, es decir, es un cambio paralelo. En nevera, el comportamiento es diferente, existe un descenso de la absorción en las tres soluciones a las 24 horas, para aumentar a las 48, de tal forma que la absorción a este tiempo es prácticamente igual que recién preparada. Este comportamiento es semejante en las tres diluciones.

El pH a temperatura ambiente aumenta un poco a las 24 horas para disminuir a las 48; en la solución C, estos cambios son menos sensibles y se observa una ligera disminución. En nevera existe un aumento ligerísimo con el tiempo, excepto en C que disminuye a las 24 horas para permanecer constante a las 48.

CoA en suero levulosa: En este caso la variación de la absorción con respecto al tiempo es poco marcada, existe tan solo una ligera disminución a temperatura ambiente; en nevera disminuye a las 24 horas para aumentar a las 48, pero también son variaciones ligerísimas.

Respecto al pH, permanece prácticamente inalterado con el tiempo y la temperatura; como en el caso de la absorción, el pH de las diferentes soluciones está muy próximo.

Antes de proceder a la discusión de estos resultados hay que hacer notar que tanto en el caso del CoA como de la Penicilina G no nos estamos refiriendo a productos puros, sino a preparados farmacéuticos y, por tanto, sometidos a unos procesos de elaboración (liofilización en el caso del CoA), adición de conservadores, estabilizadores, etc., en una palabra, manipulados y que esto puede influir de algún modo en los resultados obtenidos.

En el caso del CoA, y a la vista de los datos hallados, se puede afirmar que la absorción del CoA varía poco con el tiempo y la temperatura, aunque en nevera estas medidas son más semejantes.

Es de notar el hecho de que aunque la solución A, la más concentrada, sea la que muestra mayor absorción seguida de B y C, sin embargo, estas medidas de absorción no son directamente proporcionales a la concentración; es decir, que siendo B la mitad de concentrada que A, su absorción, sin embargo, no es la mitad de la que presenta A sino mayor; otro tanto se podría decir de C. Este hecho es aún más marcado en el suero de levulosa donde las medidas de absorción de las diferentes diluciones son muy semejantes; es como si la concentración en este caso no jugase un papel importante (tal vez influya el hecho de ser el suero más concentrado y el de menor pH). Una posible interpretación de estos resultados pudiera ser el que tuviera lugar por parte del CoA algún tipo de agregación molecular que afectase de algún modo al grupo implicado en la absorción; es decir, al grupo cromóforo.

El pH de la solución glucosalina y glucosada, 4,5 y 4,6 respectivamente, se ve afectado al adicionar el CoA, de tal forma que el pH experimenta un aumento. Este hecho se podría interpretar diciendo que el CoA frente al suero glucosalino y glucosado se comporta como un donador de grupos OH^- como un aceptor de H^+ ; es decir, como una base débil. El hecho de que este aumento de pH sea más patente a menor concentración de CoA se puede interpretar de forma semejante a como se hizo para la absorción diciendo que puede existir algún tipo de agregación molecular que se vea favorecida por el aumento de concentración y que en la for-

mación de estos complejos moleculares estén implicados grupos dadores de OH o aceptores de H . El pH en el suero de levulosa prácticamente no se ve alterado con la adición del CoA y tampoco le afecta, claro está, la concentración del mismo.

ABSORCION

Glucosalino

Glucosado

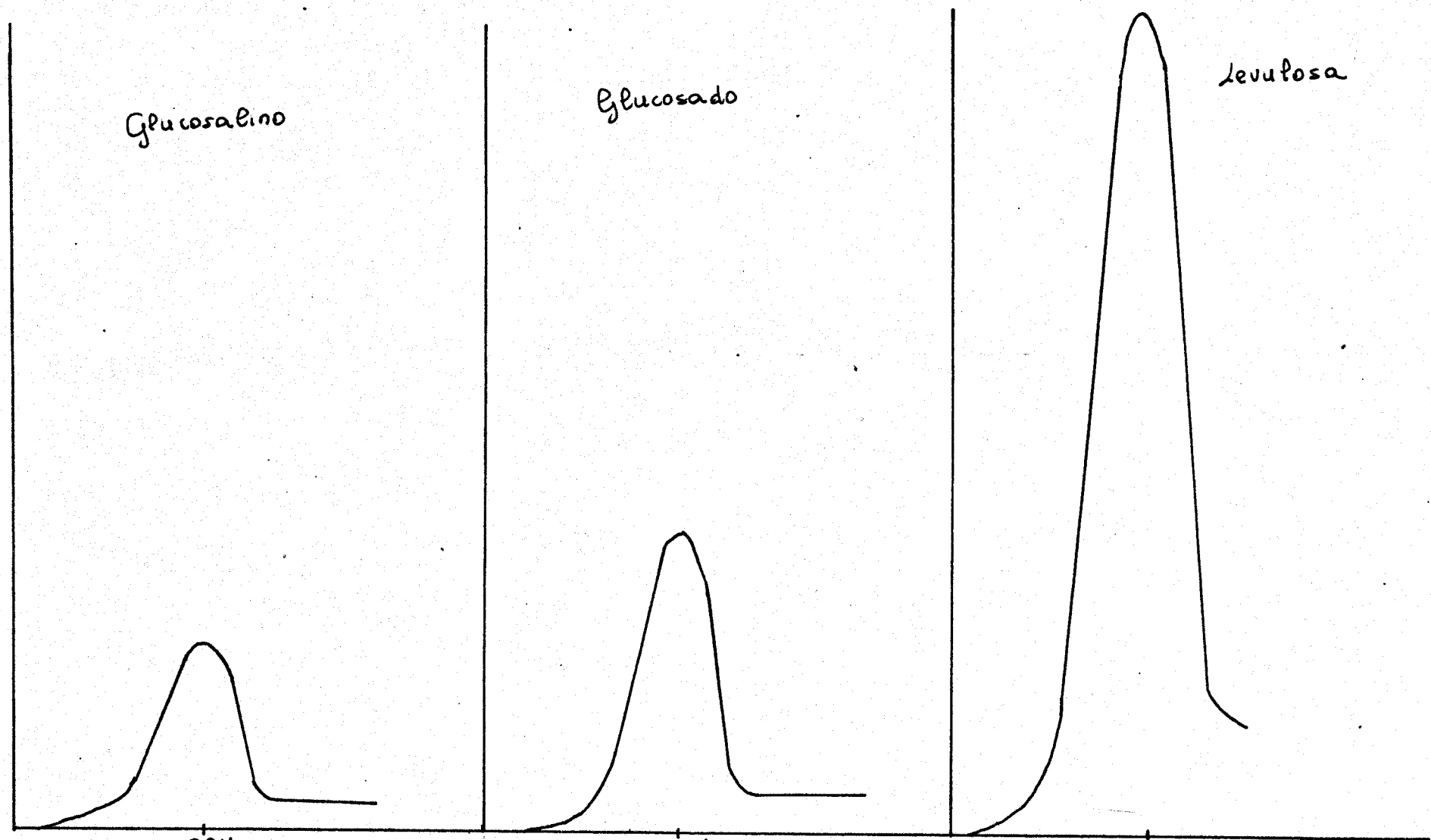
levulosa

284

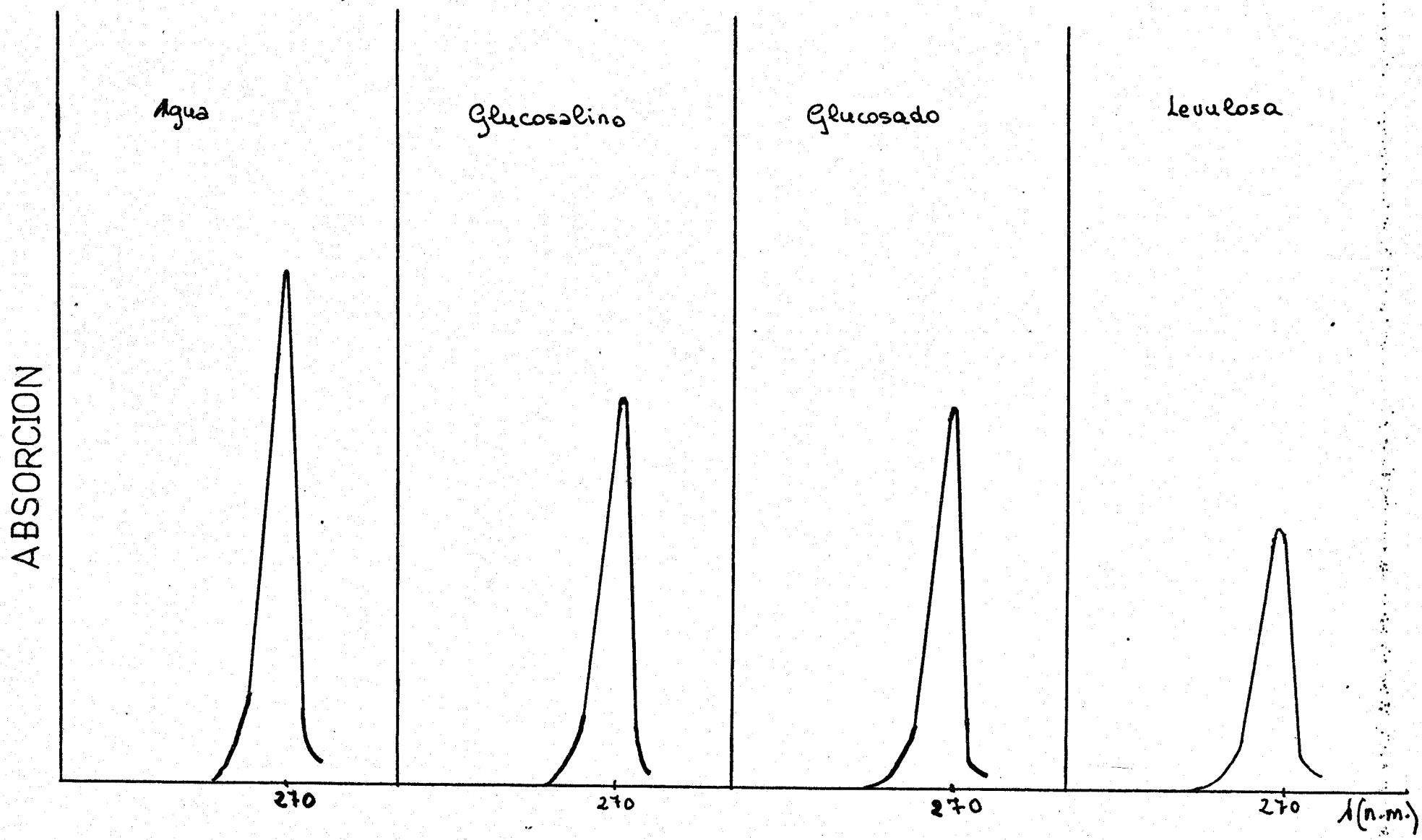
284

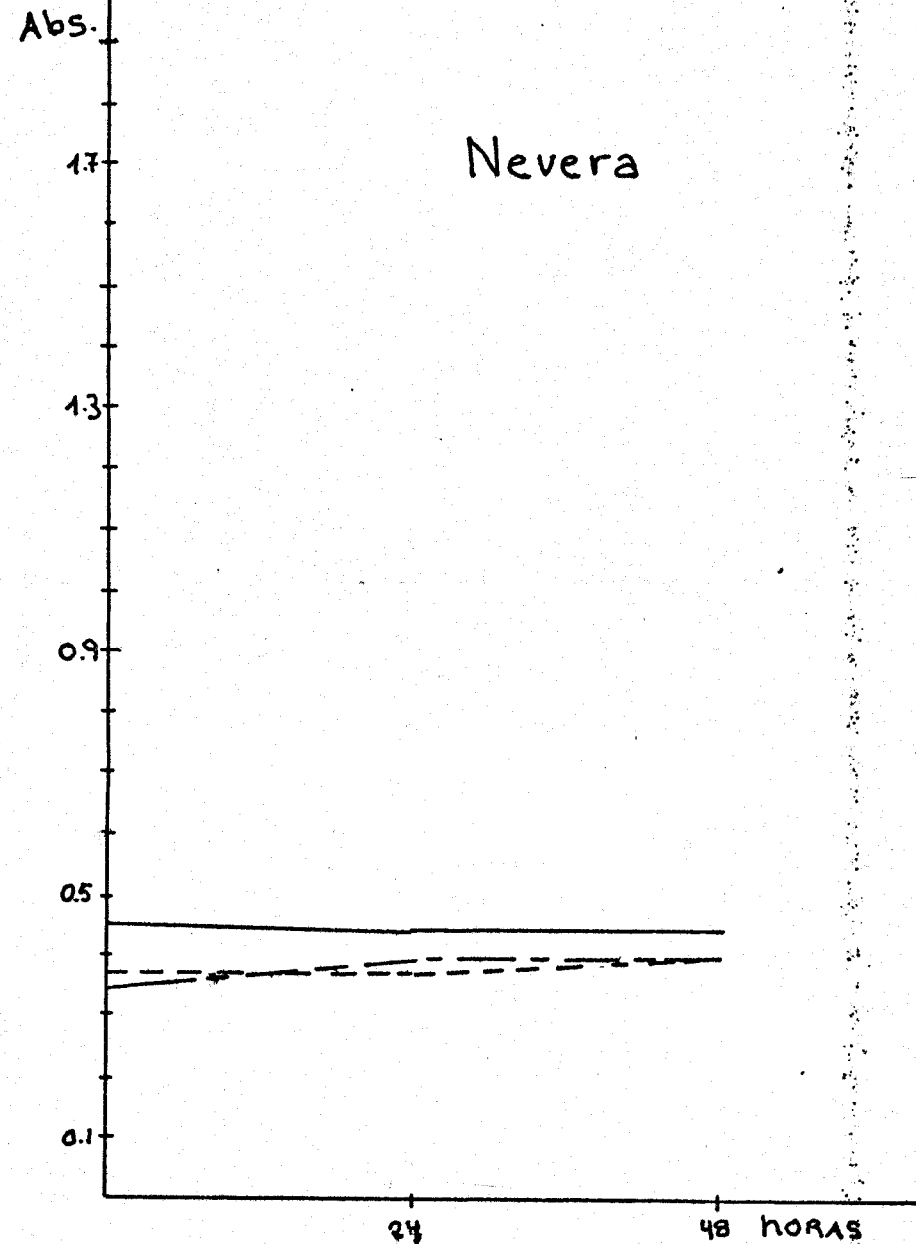
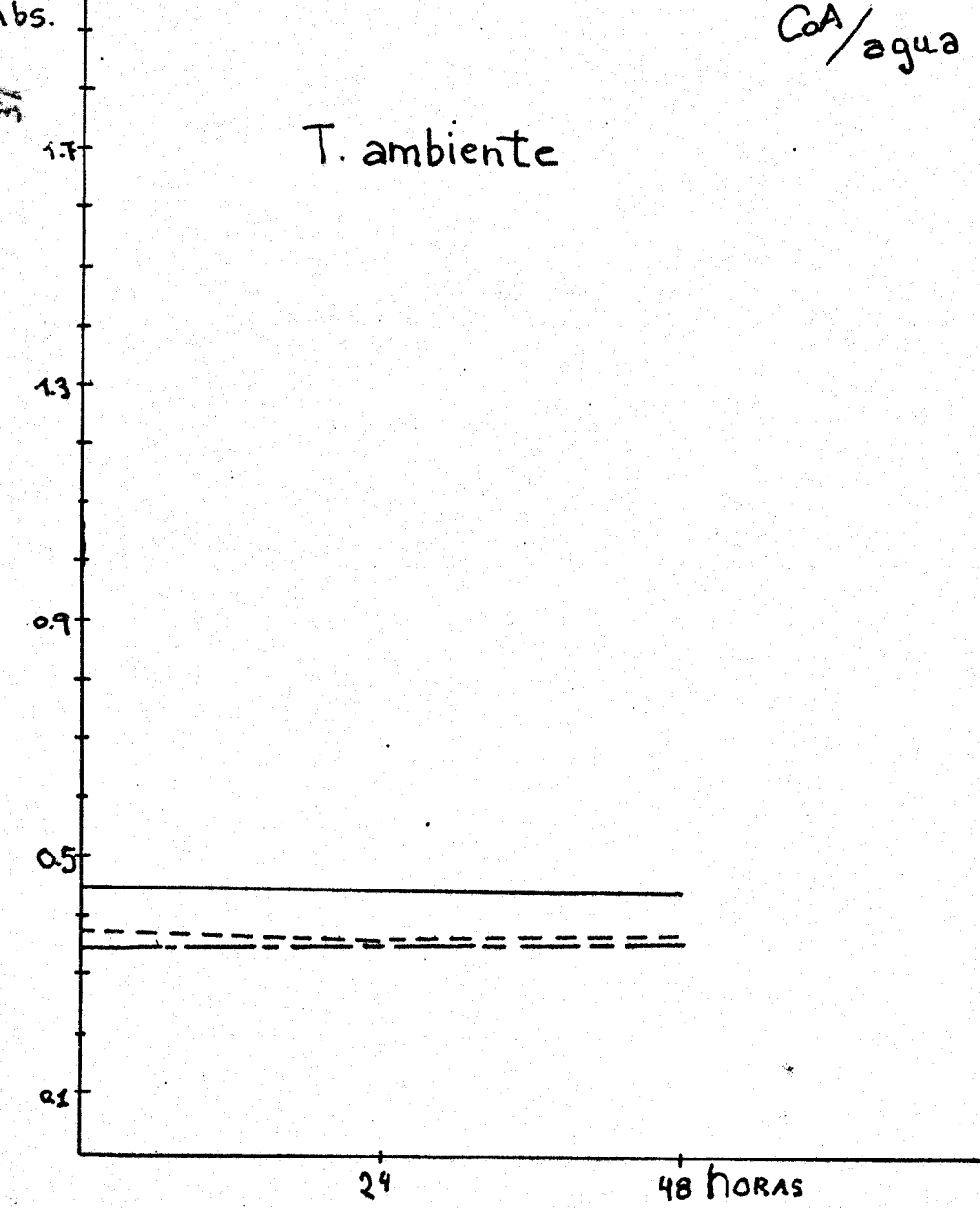
284

λ (n.m.)



3
CoA en:

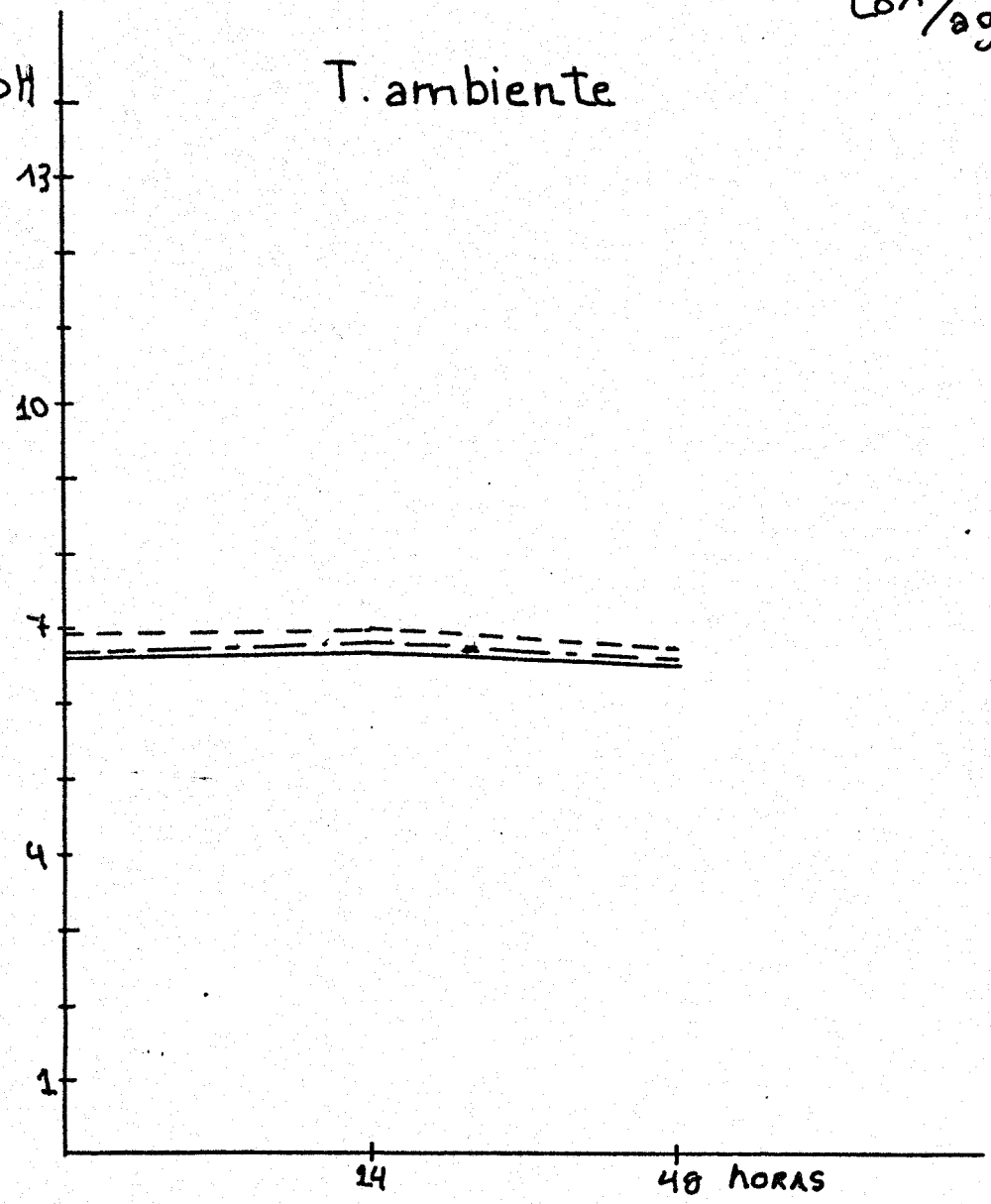




GA/agua

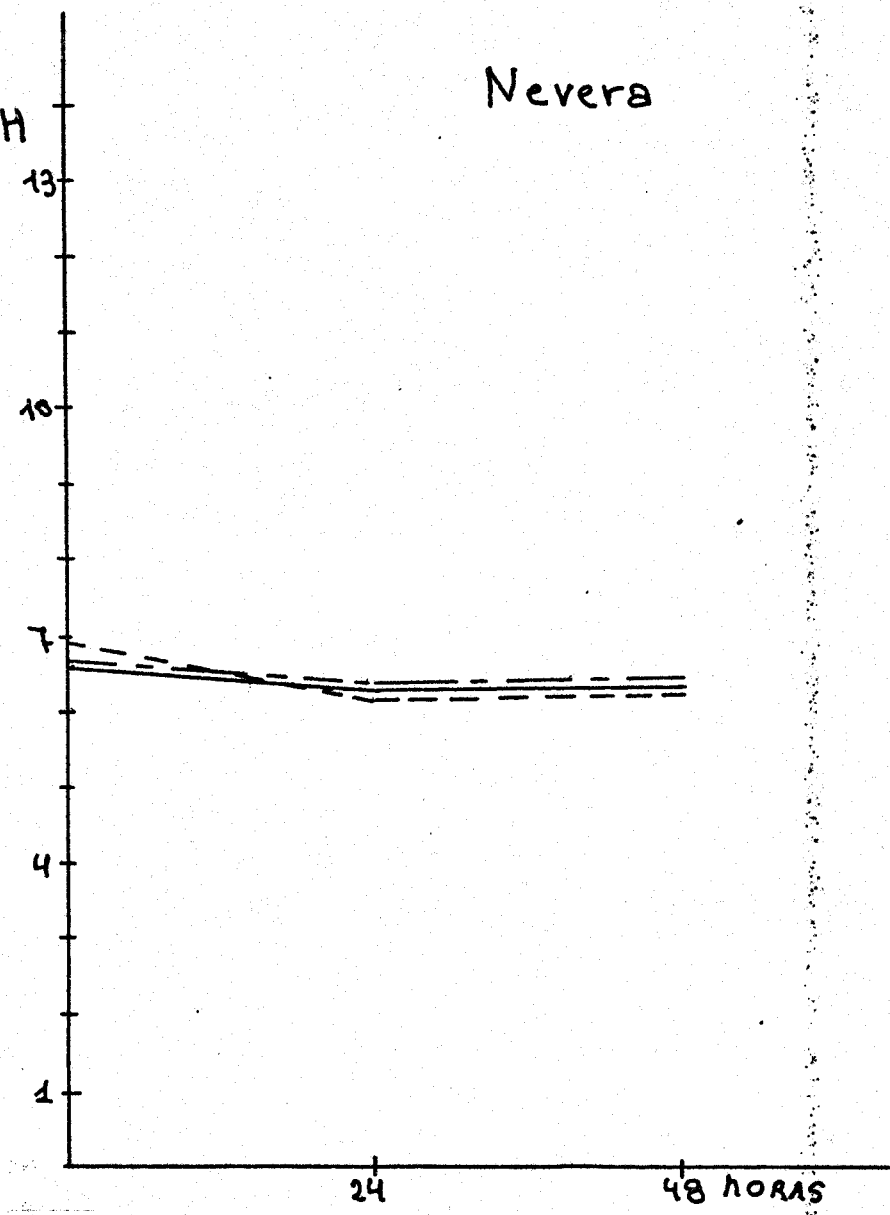
pH

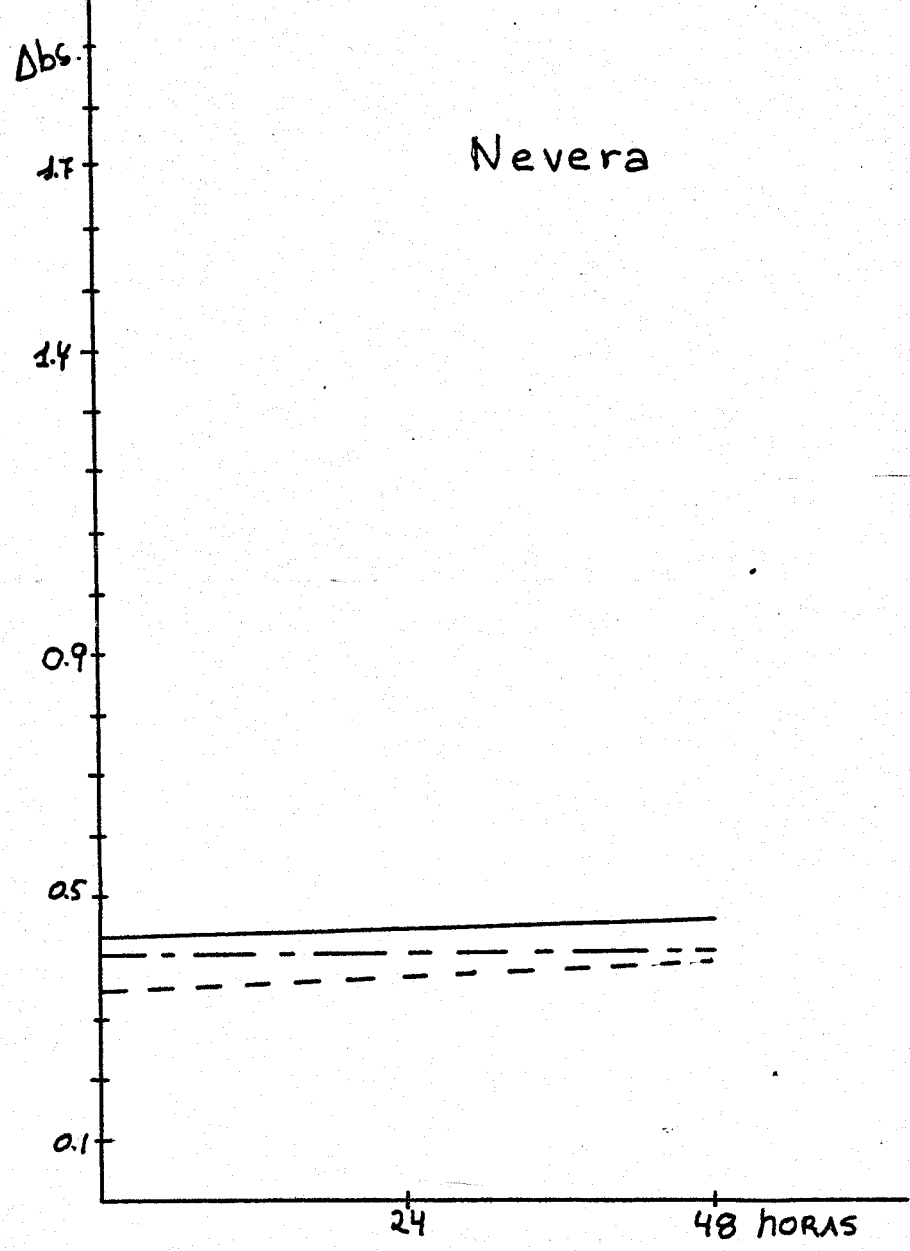
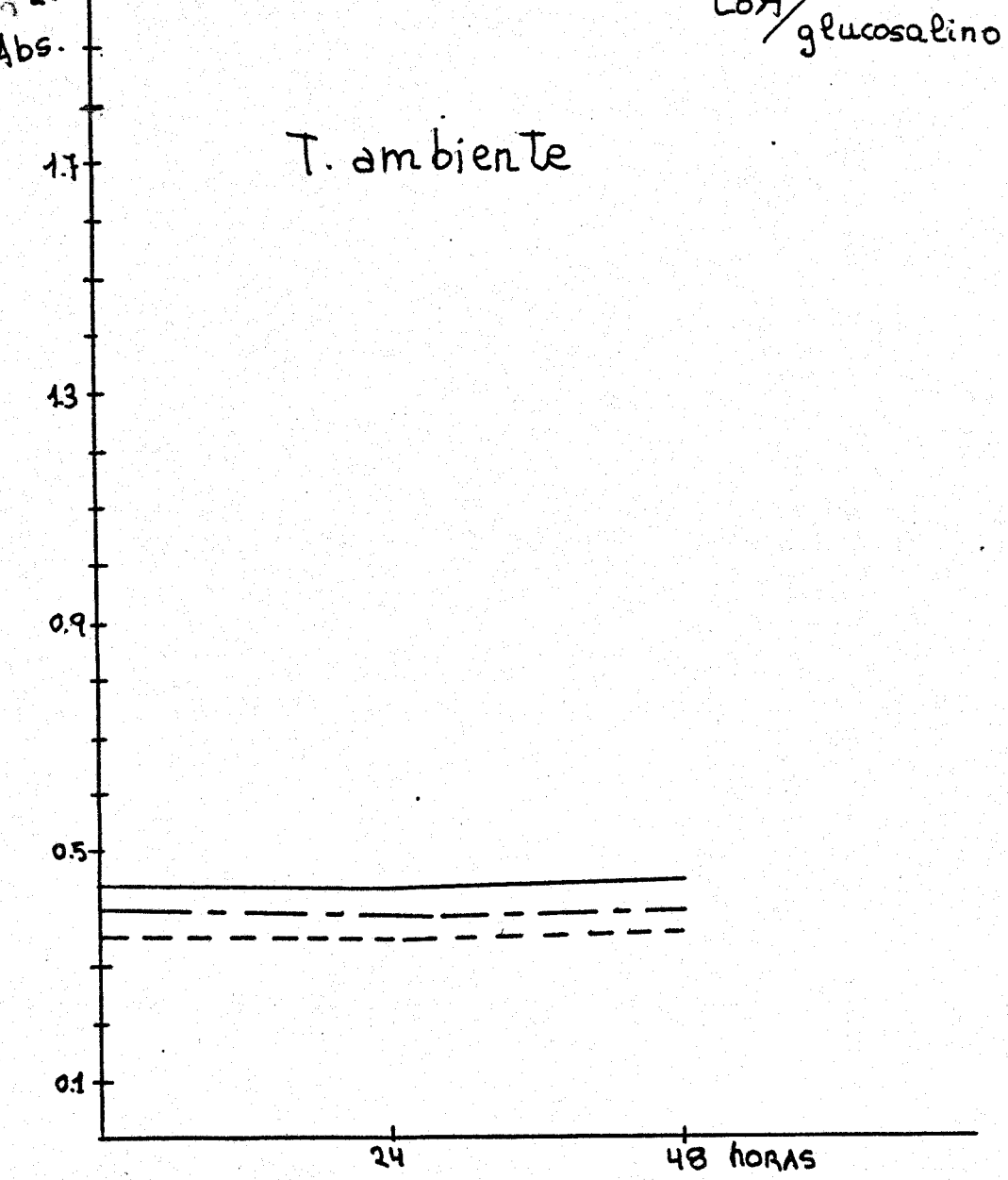
T. ambiente



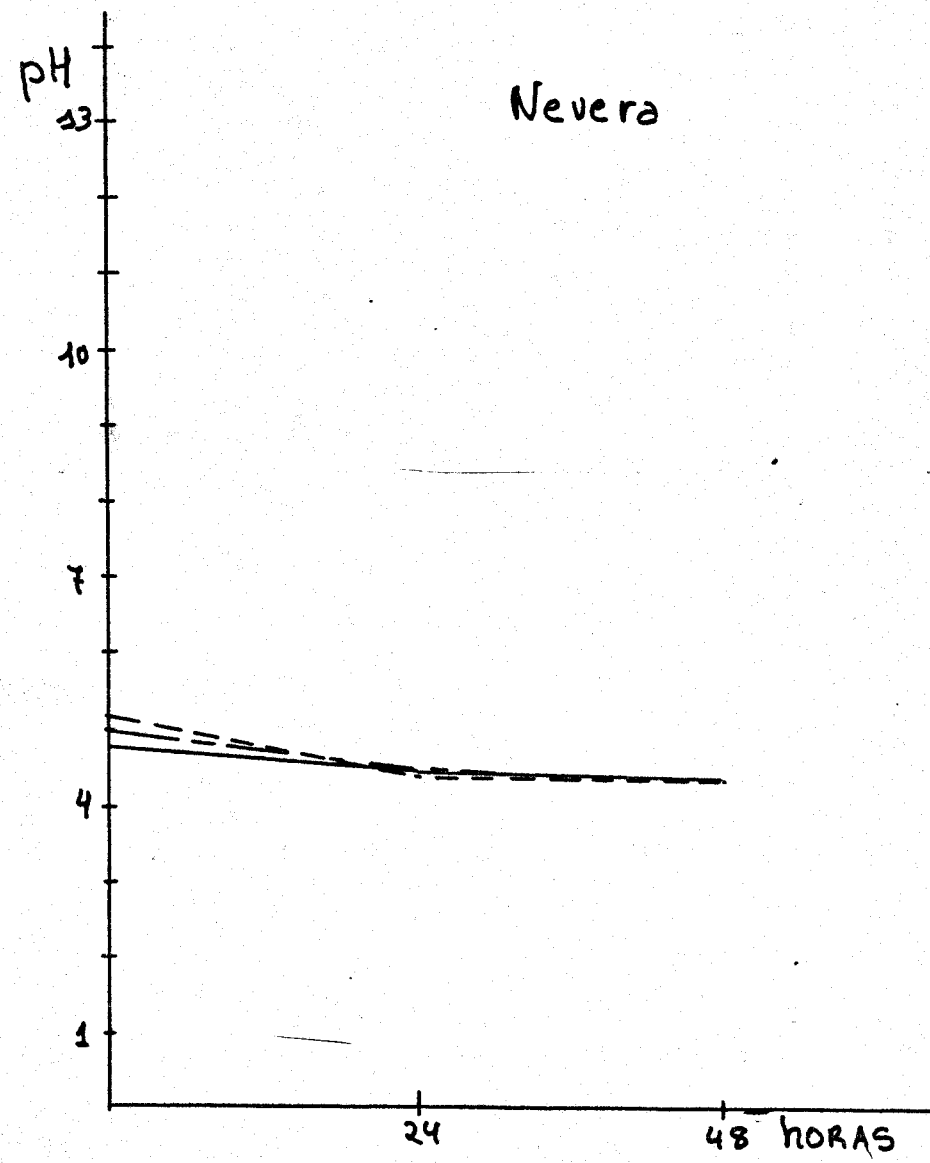
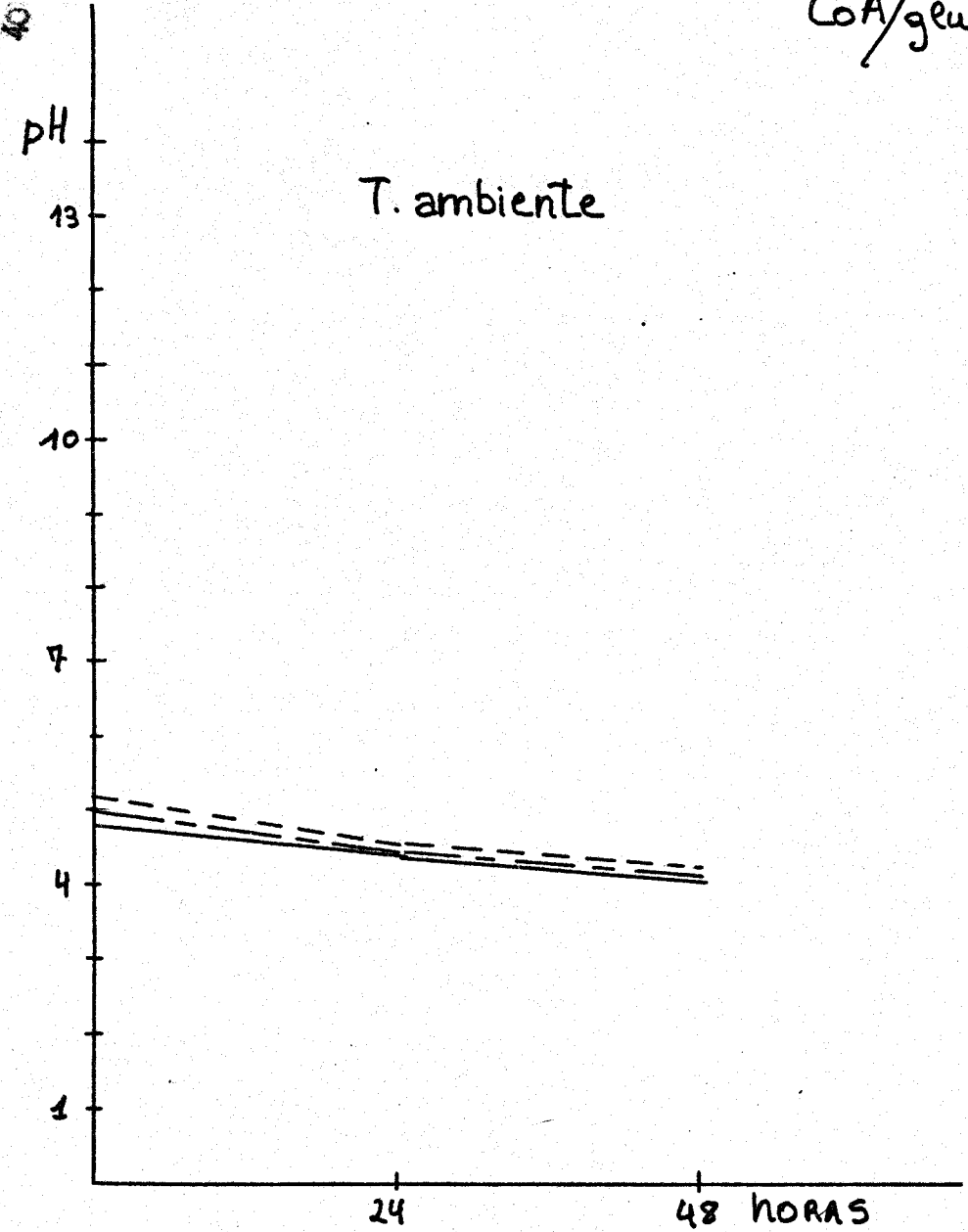
pH

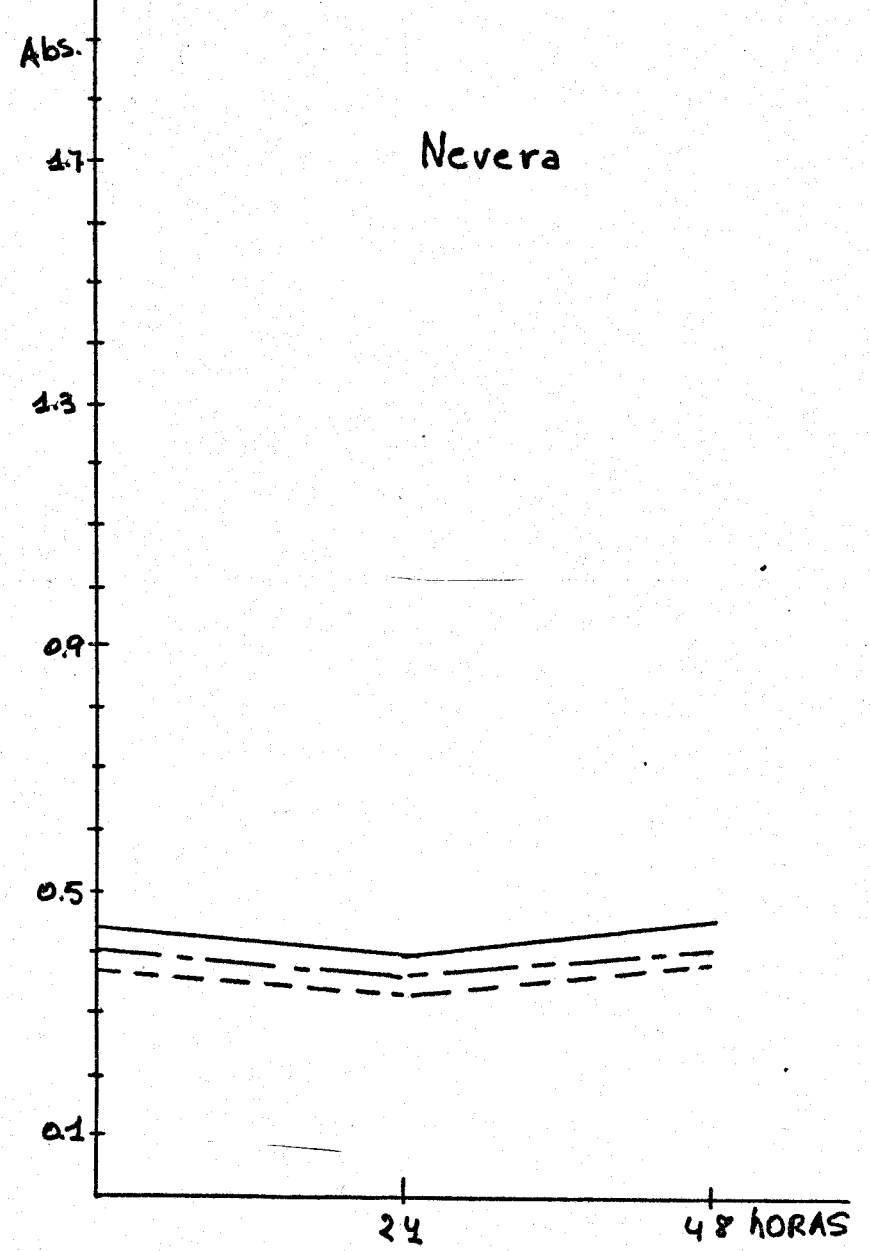
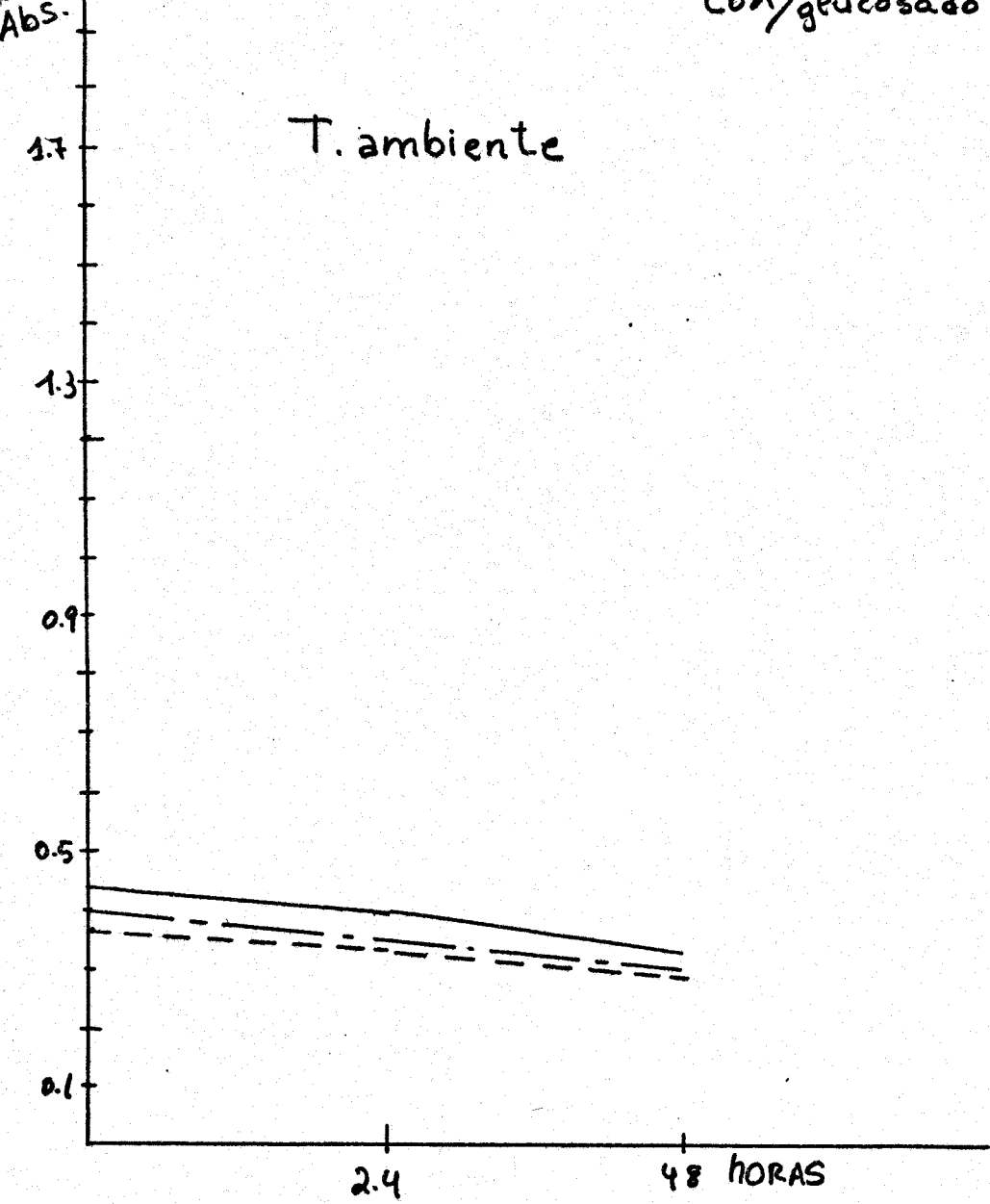
Nevera



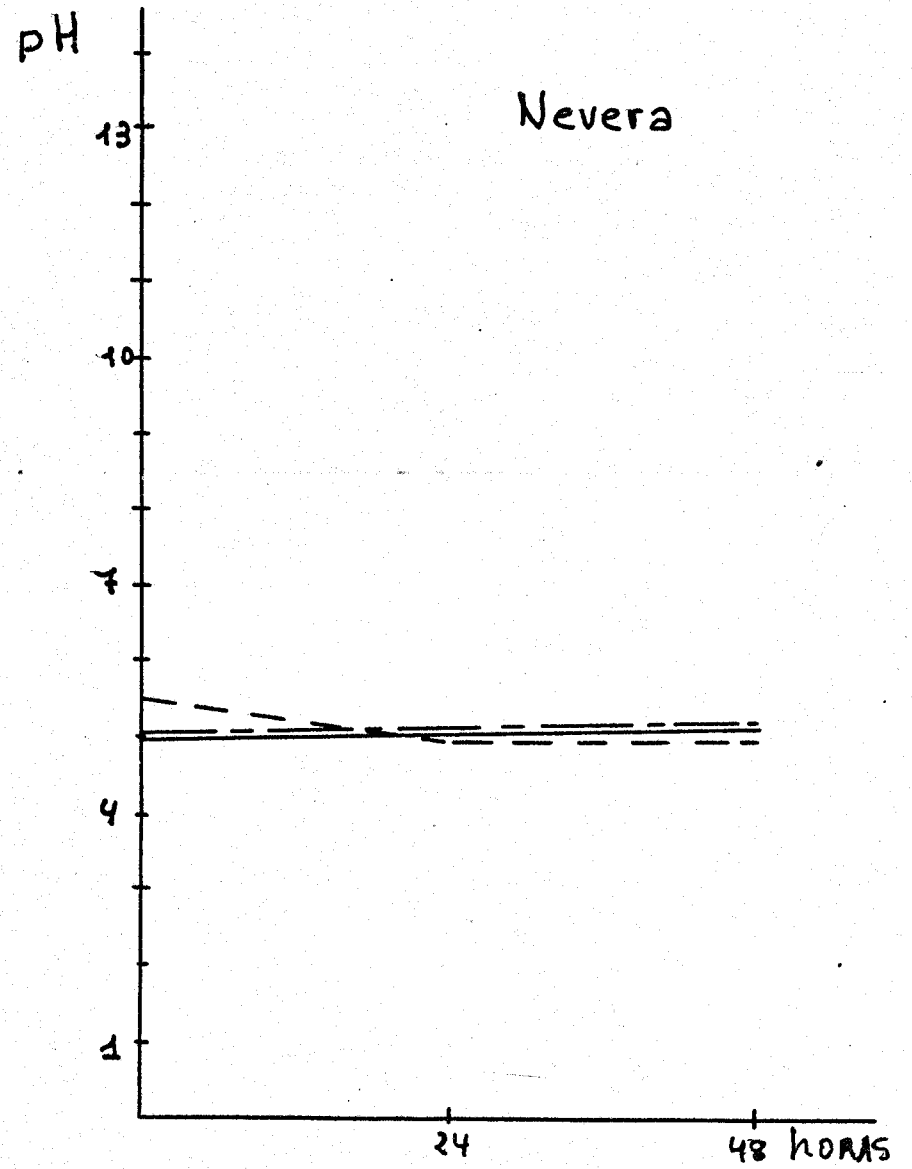
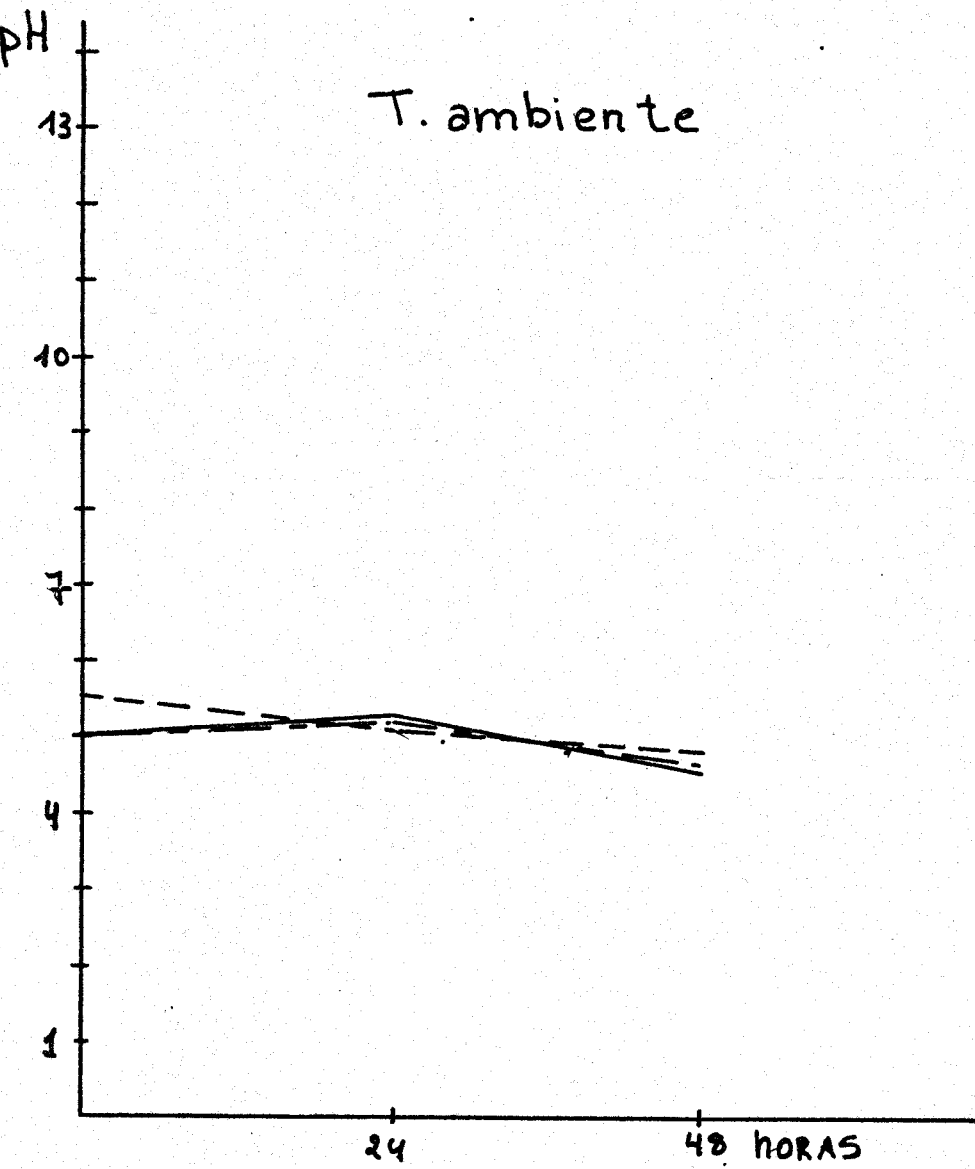


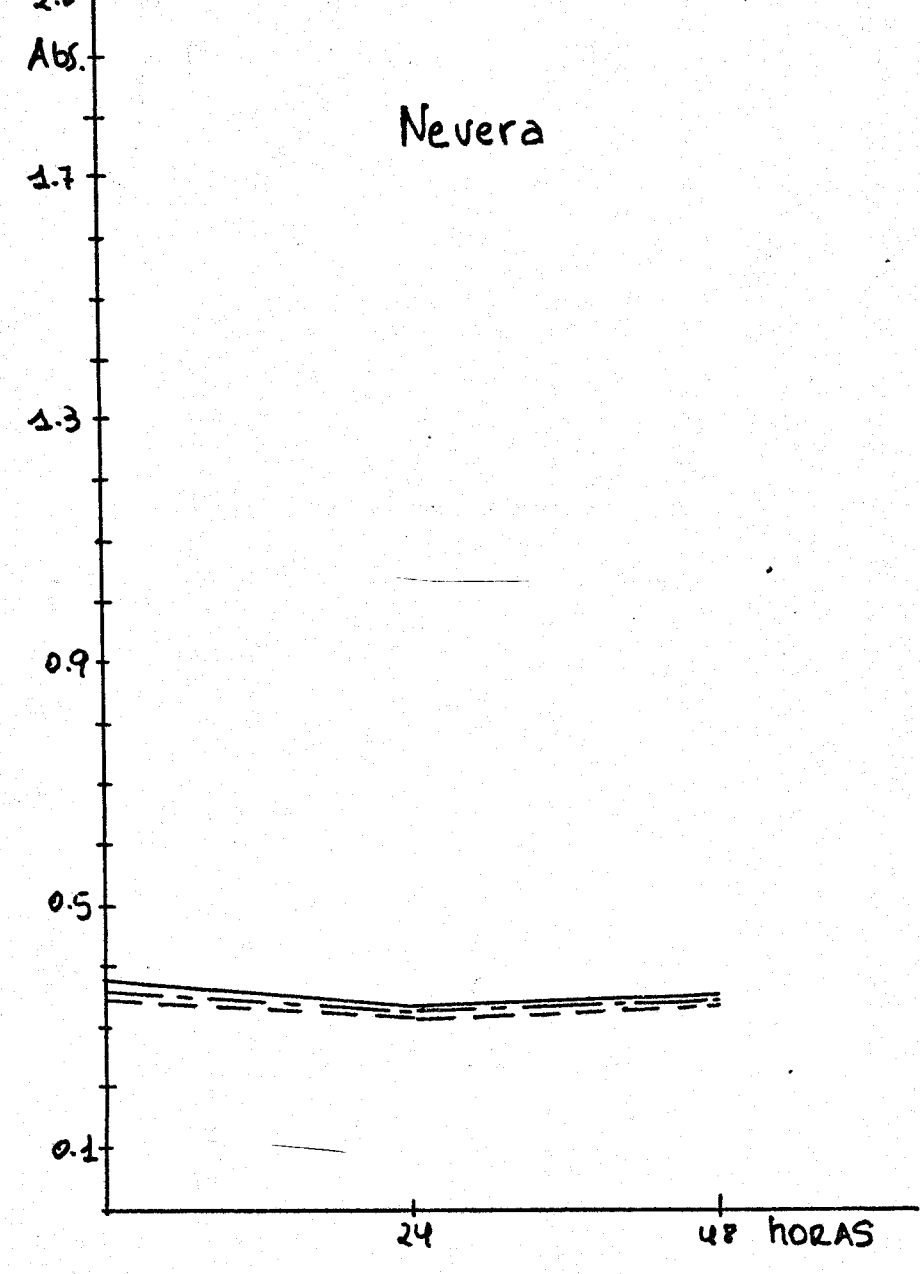
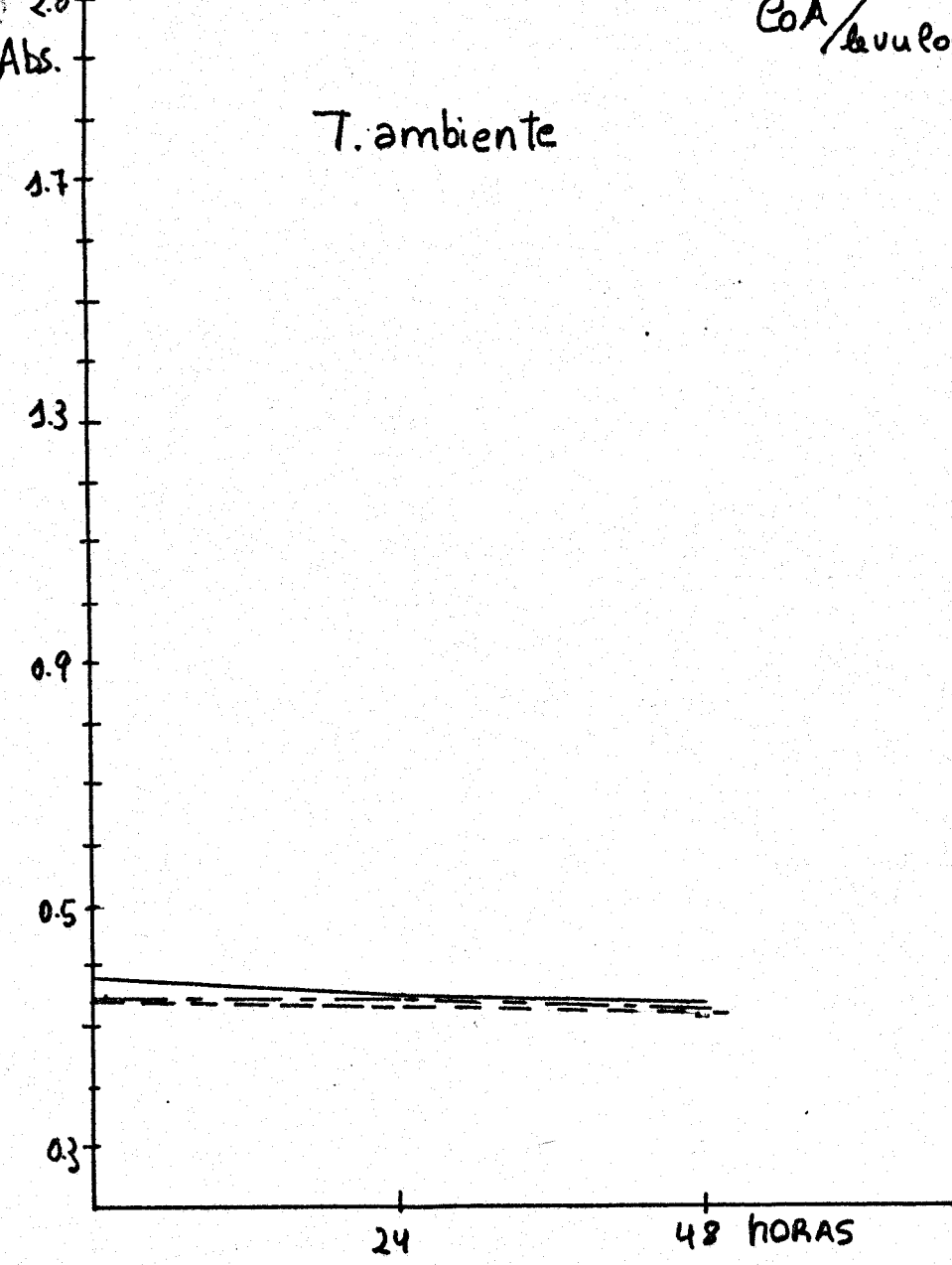
CoA/glucosalino



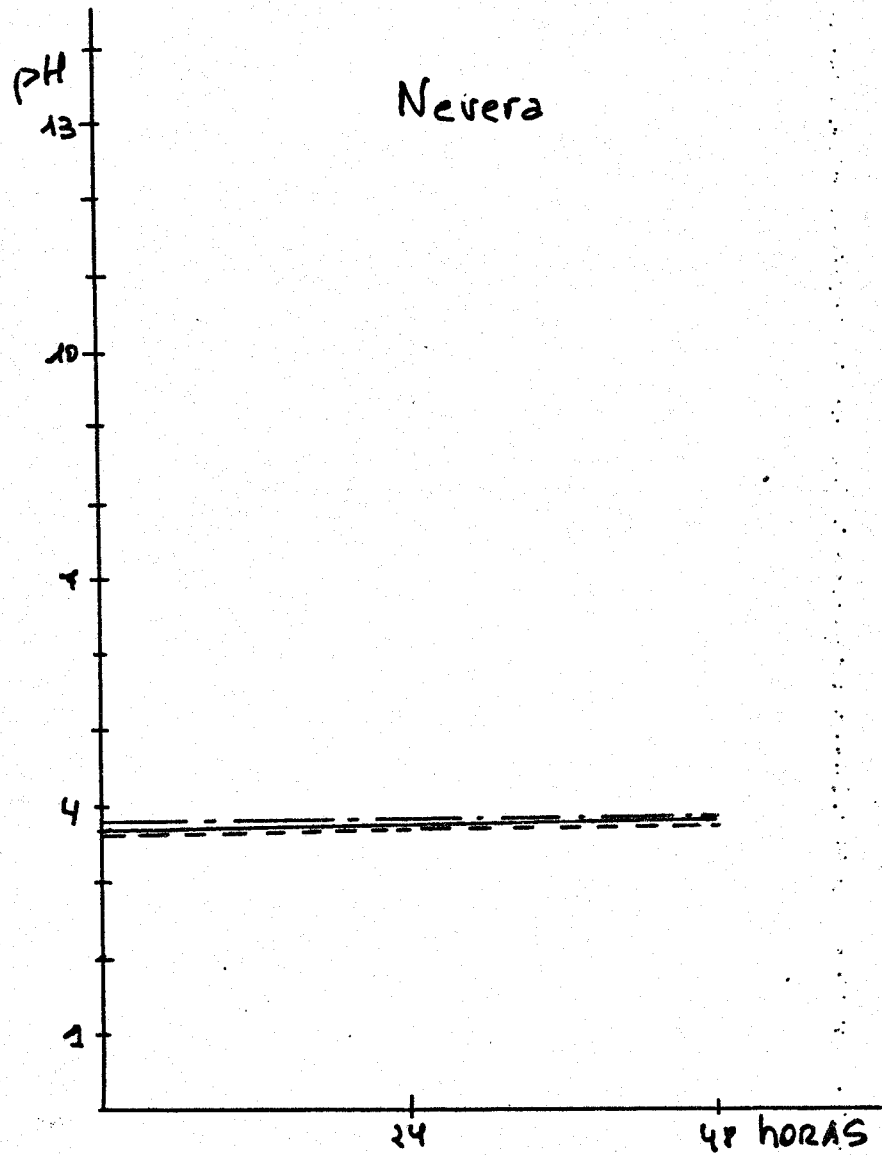
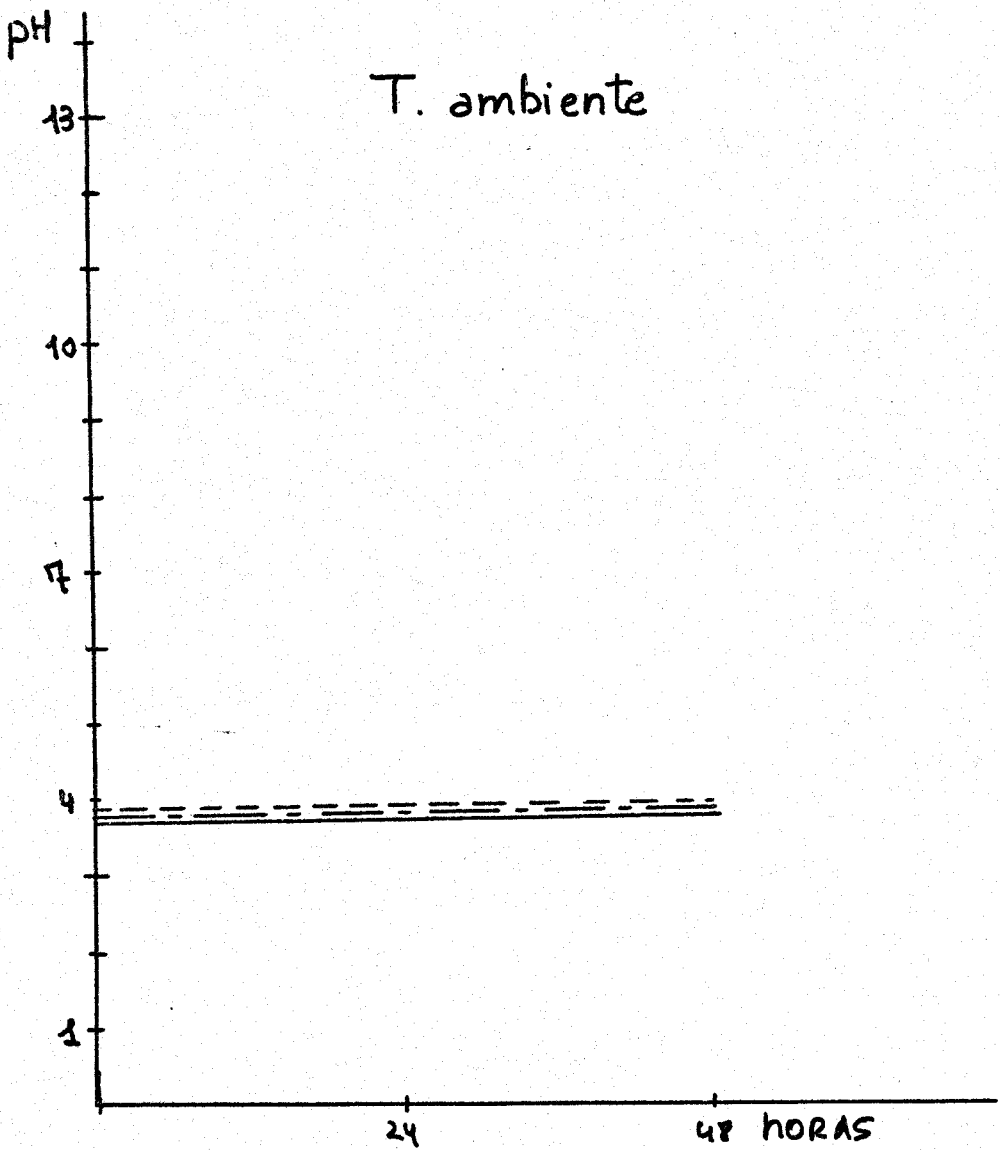


COA / glucosado





COA/laulosa



PENICILINA G

Por lo que respecta a la Penicilina se sigue un proceso análogo al mostrado para el caso del CoA. Se procede primeramente a realizar un espectro de absorción de la Penicilina G en agua y en los diferentes sueros. En agua, suero glucosalino y glucosado la Penicilina G muestra un espectro semejante que presenta dos máximos, uno a 320 nm (de menor intensidad) y otro a 270 nm (más marcado); sin embargo, en suero de levulosa el máximo a 270 nm desaparece y presenta uno a 320, pero de mucha más intensidad que en los casos anteriores. Las longitudes de onda que se elijen para realizar las medidas de absorción son 270 y 320 nm. En este caso tampoco interfieren los diferentes sueros en la medida de la absorción, ya que éstos presentaban su absorción máxima a 284 nm.

Las diferentes diluciones que se preparan se designan por:

A para la solución que contiene 2.000.000 UI/100 ml

B para la solución que contiene 2.000.000 UI/200 ml

C para la solución que contiene 2.000.000 UI/500 ml

Para su representación gráfica se sigue usando los mismos símbolos que para el caso del CoA.

Las medidas de absorción se hacen a dos longitudes de onda diferentes, 270 y 320 nm, ya que en ambas existe un máximo, por eso las gráficas correspondientes a la absorción están hechas por partida doble para ver como varía la absorción de las tres diluciones con el tiempo y la temperatura para cada una de las longitudes de onda a las que la Penicilina G presenta un máximo de absorción.

Penicilina G en agua: A 270 nm la absorción aumenta con el tiempo, tanto a temperatura ambiente como en nevera, pero el aumento a temperatura ambiente es mucho más marcado. La absorción de la dilución A es la mayor, le siguen B y C.

A 320 nm ocurre algo semejante; es decir, la absorción aumenta con el tiempo tanto a temperatura ambiente como en nevera, solo que en este caso el aumento de la absorción es más rápido; es decir, ocurre de forma más brusca que a 270 nm, sobre todo a temperatura ambiente.

Respecto al pH, existe un descenso a lo largo del tiempo; esta disminución es más marcada a temperatura ambiente; en nevera también existe pero es menos patente.

Penicilina G en suero glucosalino: La absorción a 270 nm sigue un proceso semejante al anterior; es decir, aumenta con el tiempo, tanto a temperatura ambiente como en nevera y este aumento es mayor y más rápido a temperatura ambiente.

A 320 nm la absorción aumenta considerablemente tanto a temperatura ambiente como en nevera; si la comparamos con el caso anterior, es decir, Penicilina G en agua, se puede decir que partiendo de valores iniciales análogos, el aumento experimentado por la Penicilina G en suero glucosalino es muy superior.

El pH sigue un comportamiento análogo al del caso anterior, disminuye con el tiempo y este descenso es más marcado a temperatura ambiente que en nevera.

Penicilina G en suero glucosado: A 270 nm la absorción de la Penicilina G aumenta con el tiempo, tanto a la temperatura ambiente como en nevera, pero si la comparamos con los casos anteriores (Penicilina G en agua y suero glucosa-

lino respectivamente) se observa que este aumento, aunque bastante patente (sobre todo a temperatura ambiente), es menor que para los dos casos anteriores.

A 320 nm el comportamiento que sigue es prácticamente igual que el que presenta la Penicilina G en suero glucosalino a esta misma longitud de onda, es decir, aumento considerable de la absorción tanto a temperatura ambiente como en nevera.

Respecto al pH, las variaciones observadas son exactamente iguales a las del caso anterior.

Penicilina G en levulosa: A 270 nm la absorción permanece prácticamente inalterada, no variando con la temperatura ni con el tiempo (solo aumenta un poco).

A 320 nm la intensidad de la absorción es tal que la dilución A supera el máximo de la escala (0-2) incluso recién preparada (por eso no aparece en la gráfica). La absorción de B y C aumentan intensamente tanto a temperatura ambiente como en nevera.

El pH desciende un poco con el tiempo a temperatura ambiente y permanece prácticamente inalterado en nevera; los valores de las tres diluciones están muy próximos.

La observación detallada de estos resultados nos indica que la absorción de la Penicilina G a 270 y 320 nm aumenta con el tiempo, tanto a temperatura ambiente como en nevera; que este aumento es más patente a temperatura ambiente; que a lo largo del tiempo se observa un aumento de la absorción a 320 con respecto a 270 nm, es decir, partiendo de valores iniciales de absorción a 270 nm superiores; con el tiempo, estos valores se invierten obteniéndose absorciones superiores a 320 nm; también se observa que este aumento de la absorción a 320 está inti-

mamente relacionada con el pH, de tal forma que al disminuir éste aumenta la absorción, por eso es tan marcado este hecho en el caso de la levulosa, que es el suero de menor pH, y también se explica el que la absorción aumente con el tiempo, ya que el pH disminuye con el mismo.

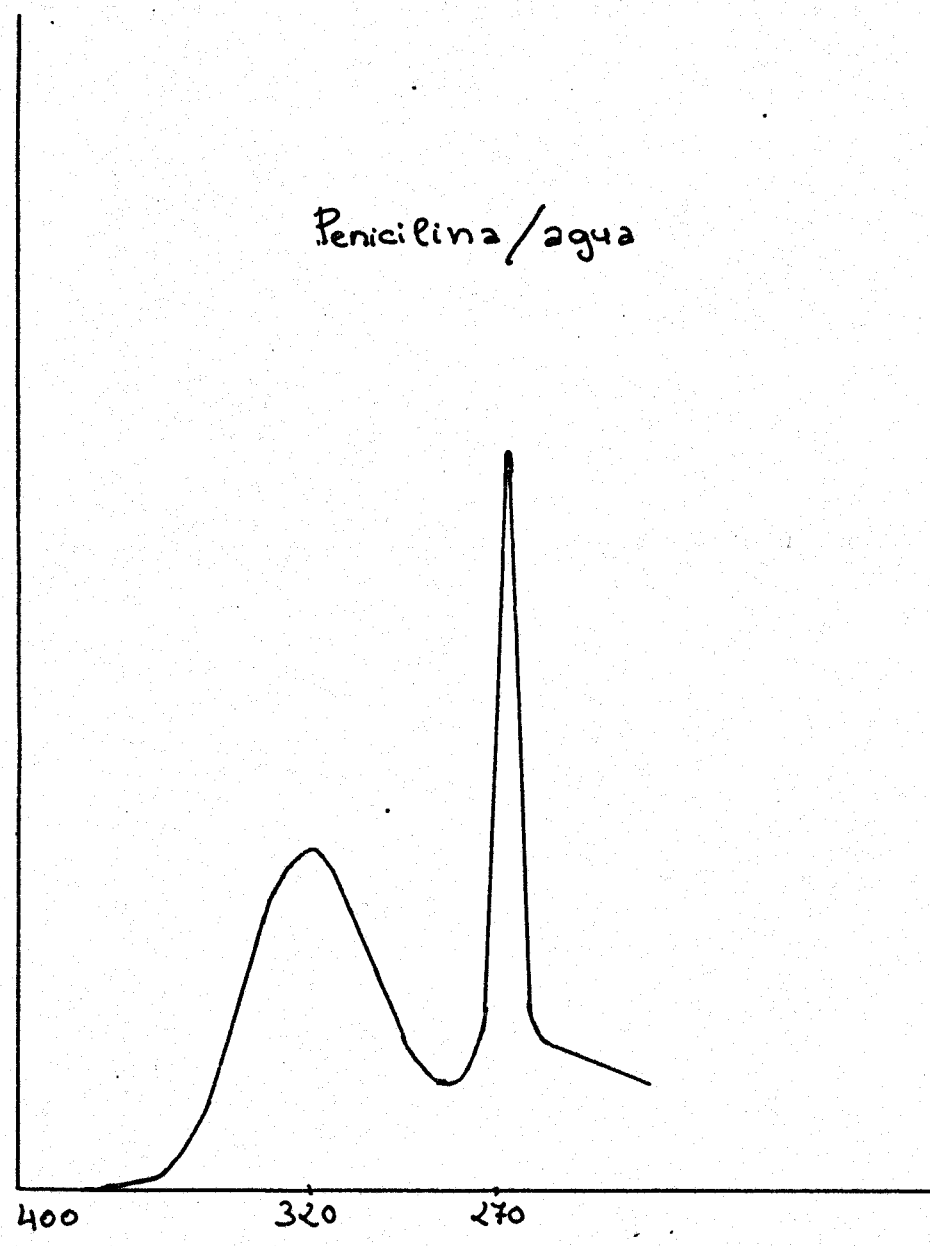
Otro punto importante a tener en cuenta en el caso de la Penicilina G (y que la diferencia del CoA) es que las medidas de la absorción son proporcionales a sus correspondientes concentraciones; es decir, siguen una proporcionalidad prácticamente lineal (cumplen la ley de Lambert-Beer). Sin embargo, este comportamiento general no es seguido por el suero de levulosa que a 270 nm muestra una absorción que no se altera con el tiempo ni con la temperatura y que tampoco varía considerablemente a las diferentes concentraciones; esto es debido al hecho de que la Penicilina G en levulosa no presenta el máximo de absorción a 270 nm, sino solamente a 320; por eso, el realizar medidas de absorción a 270 nm en este caso resulta algo inespecífico y la sensibilidad será muy baja.

Por lo que respecta al pH, se observa que la Penicilina G sódica afecta al pH de los diferentes sueros, de tal forma que estos valores aumentan. Este aumento del pH de los diferentes sueros al añadirles Penicilina puede ser debido a que ésta se comporta como una sal de ácido débil y de base fuerte. El ácido débil sería un derivado del ácido penicilánico y la base fuerte sería la sosa; de esta forma la base tiende a estar disociada en sus iones y el ácido débil tendería a captar el H^+ , todo lo cual se traduce en un aumento del pH. Este aumento prácticamente se mantiene constante en nevera, pero a temperatura ambiente se observa una disminución con el tiempo, de tal forma que a las 48 horas la solución de la Penicilina G en los diferentes sueros tiene un pH compa-

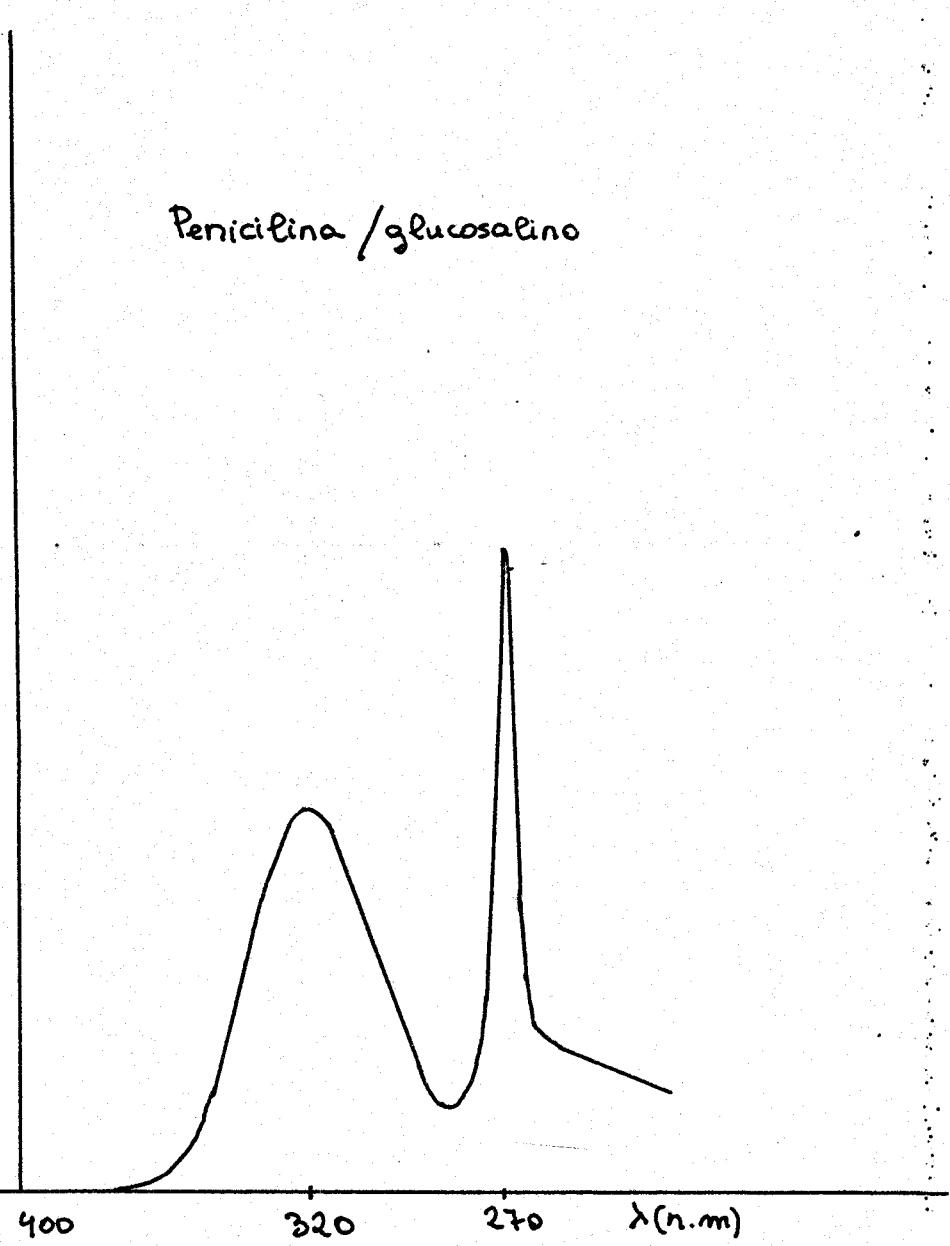
rable al que presenta el suero inicialmente, es decir, sin adición de Penicilina G; tal vez esto sea debido a que la temperatura que influye de alguna forma en el equilibrio de la reacción anteriormente apuntada.

ABSORCION

Penicilina / agua



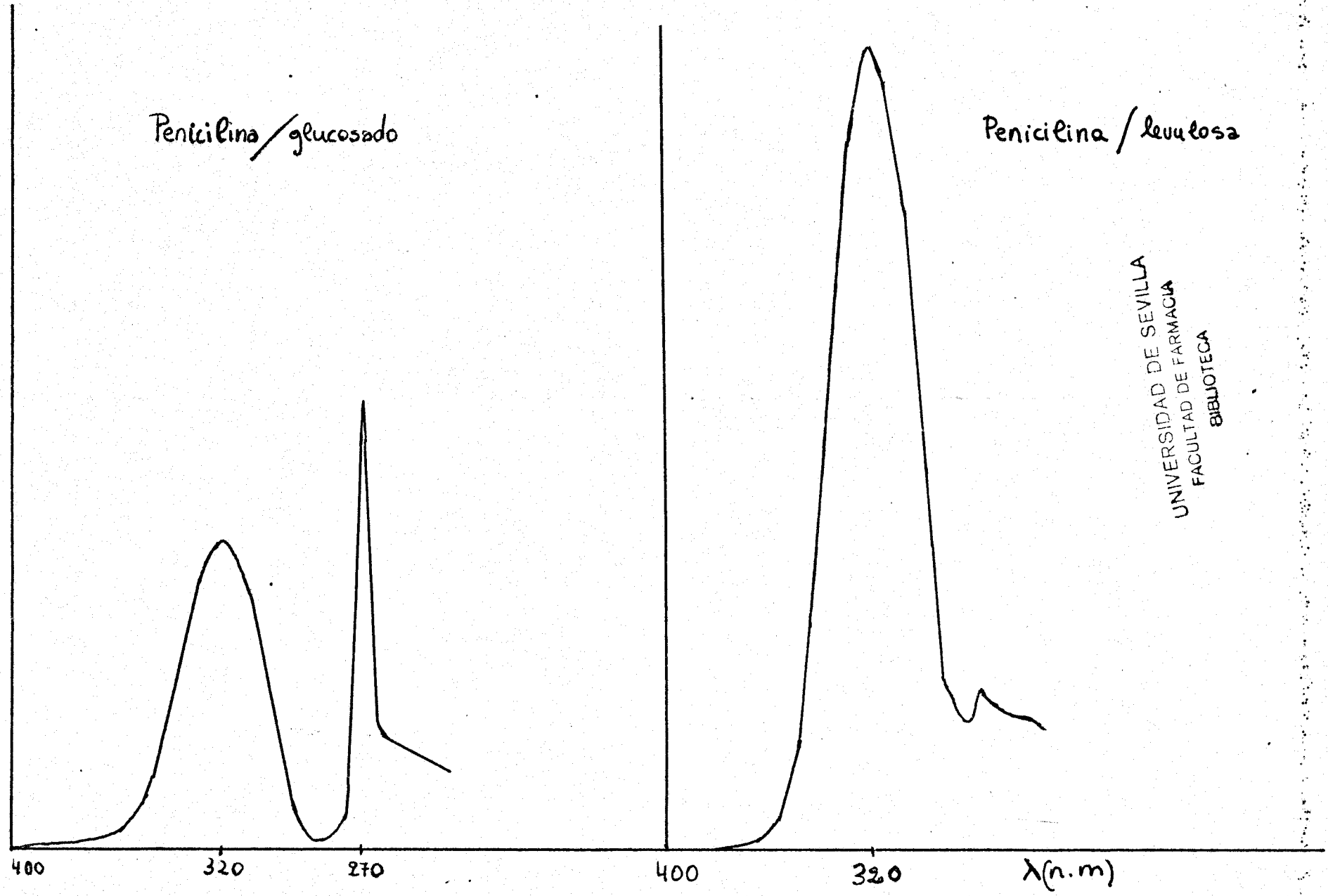
Penicilina / glucosalino



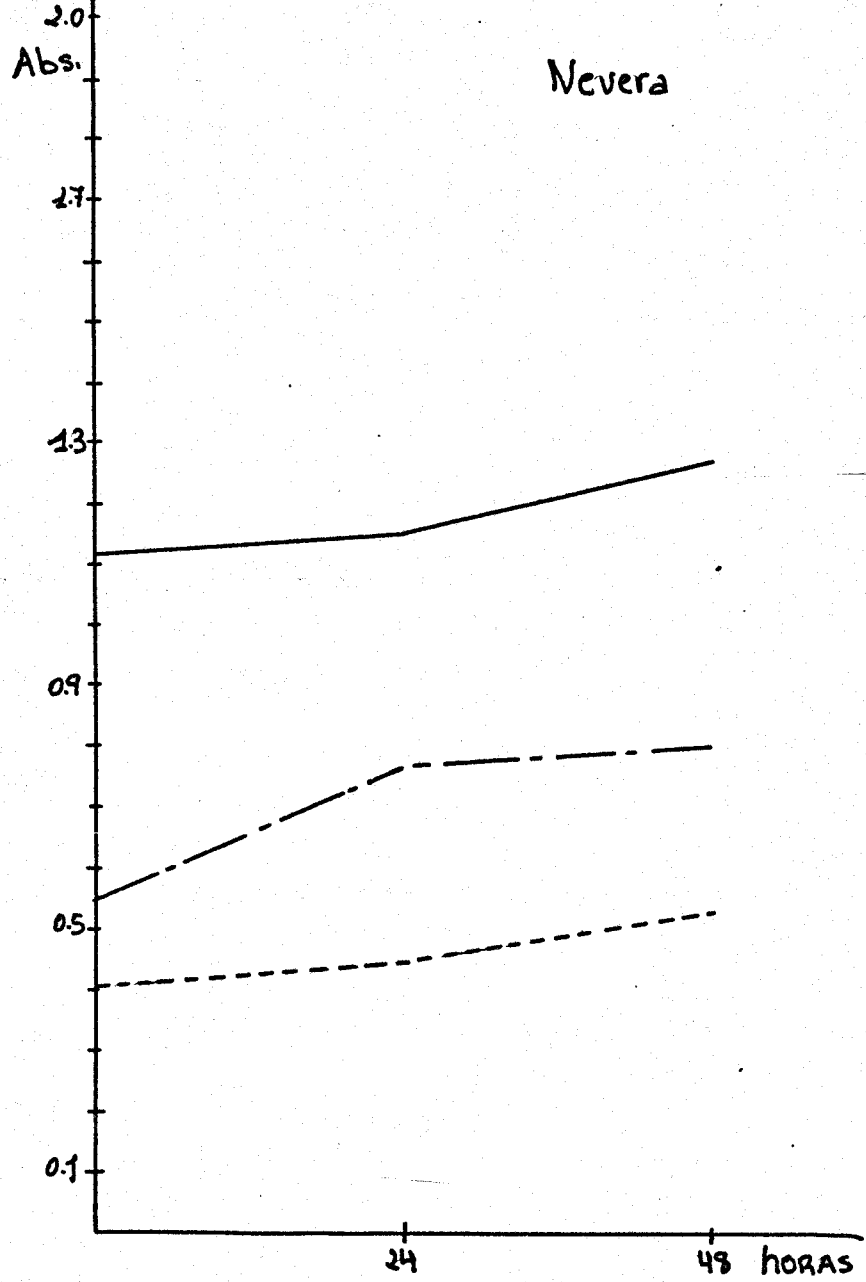
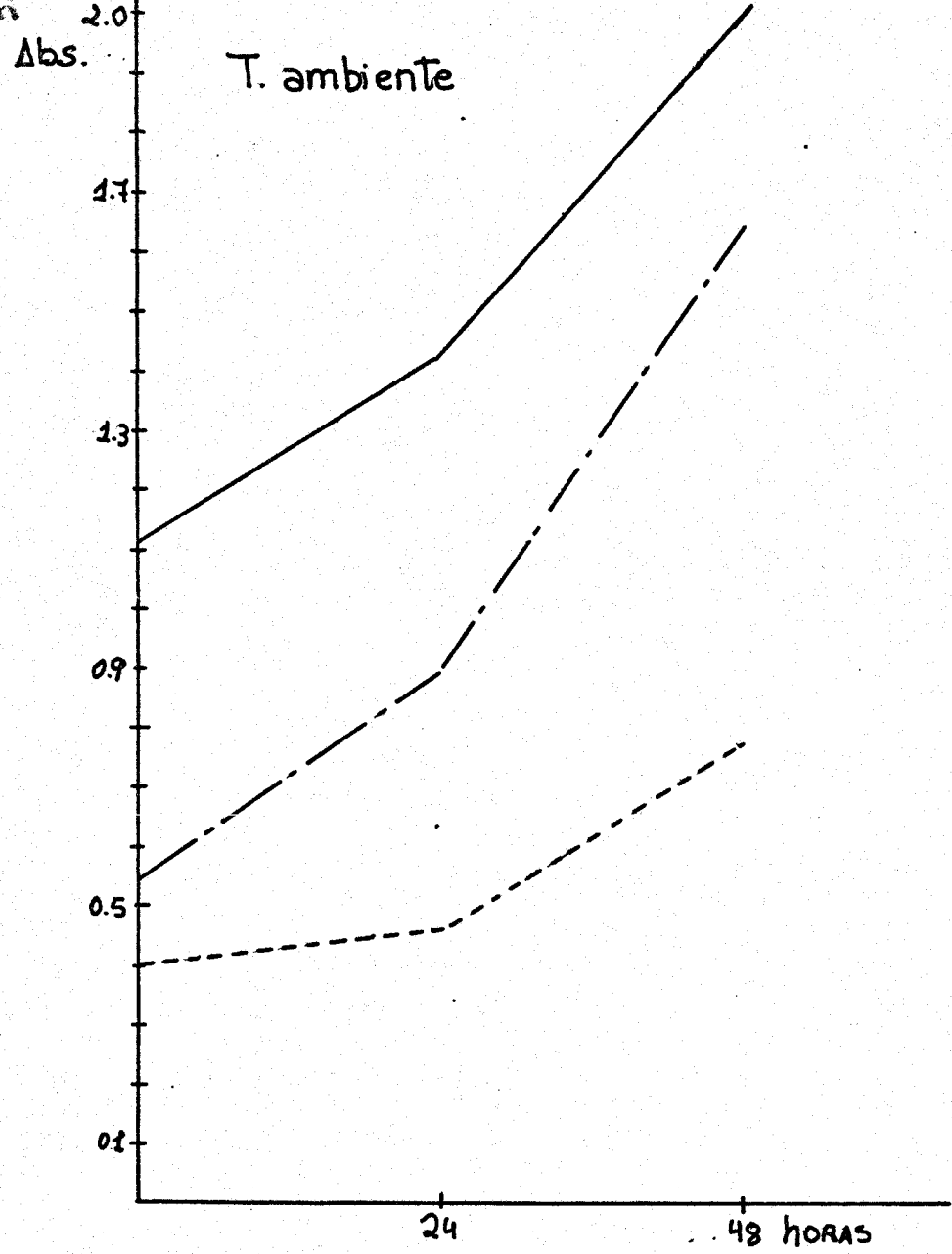
ABSORCION

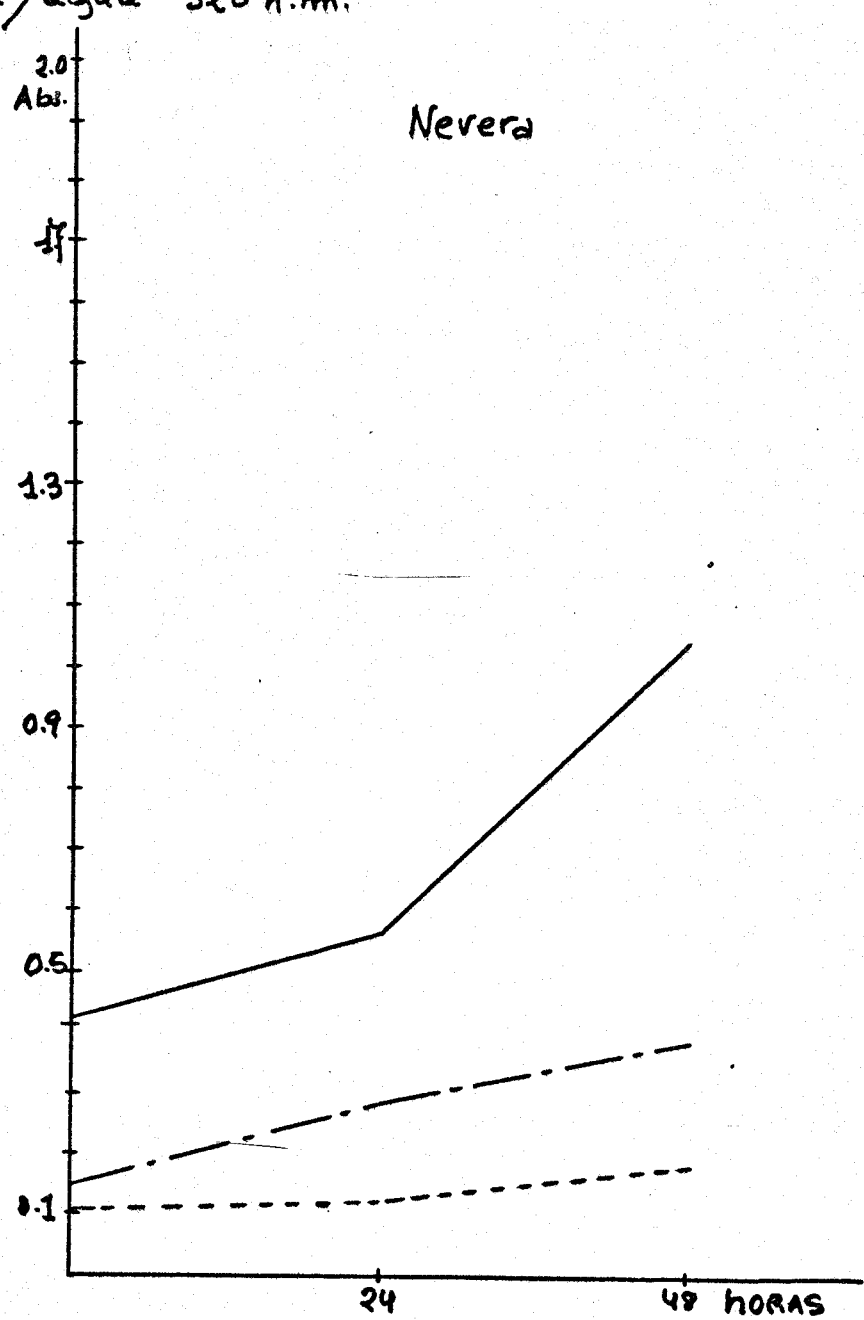
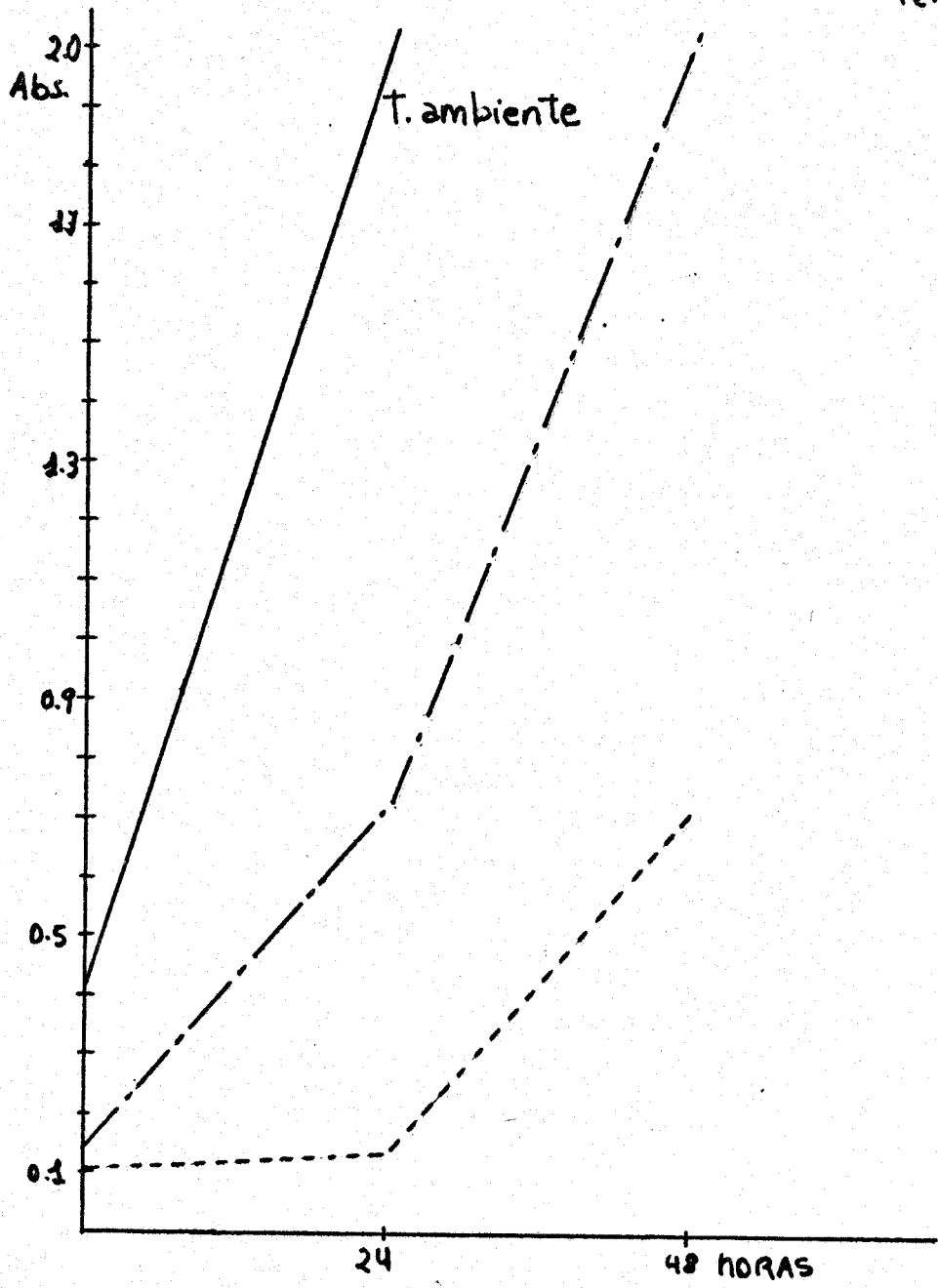
Penicilina / glucosado

Penicilina / levulosa

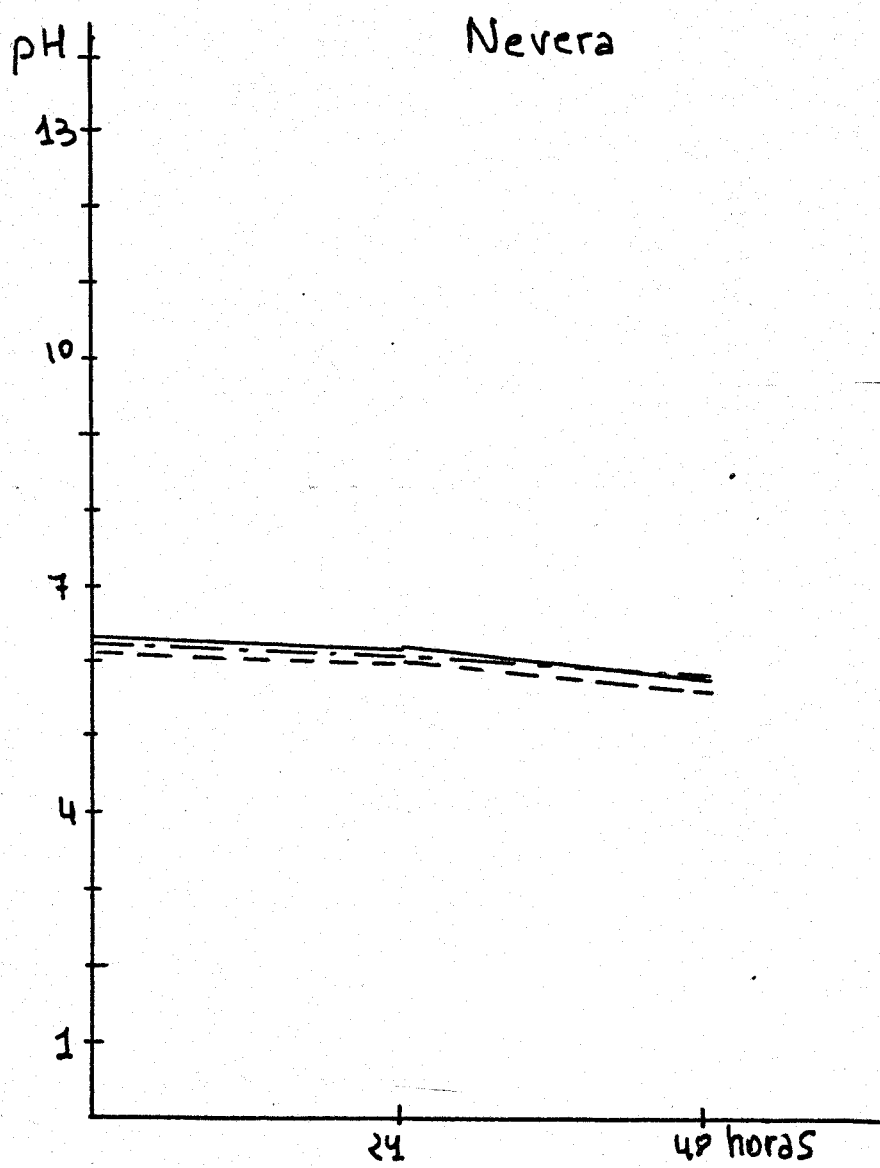
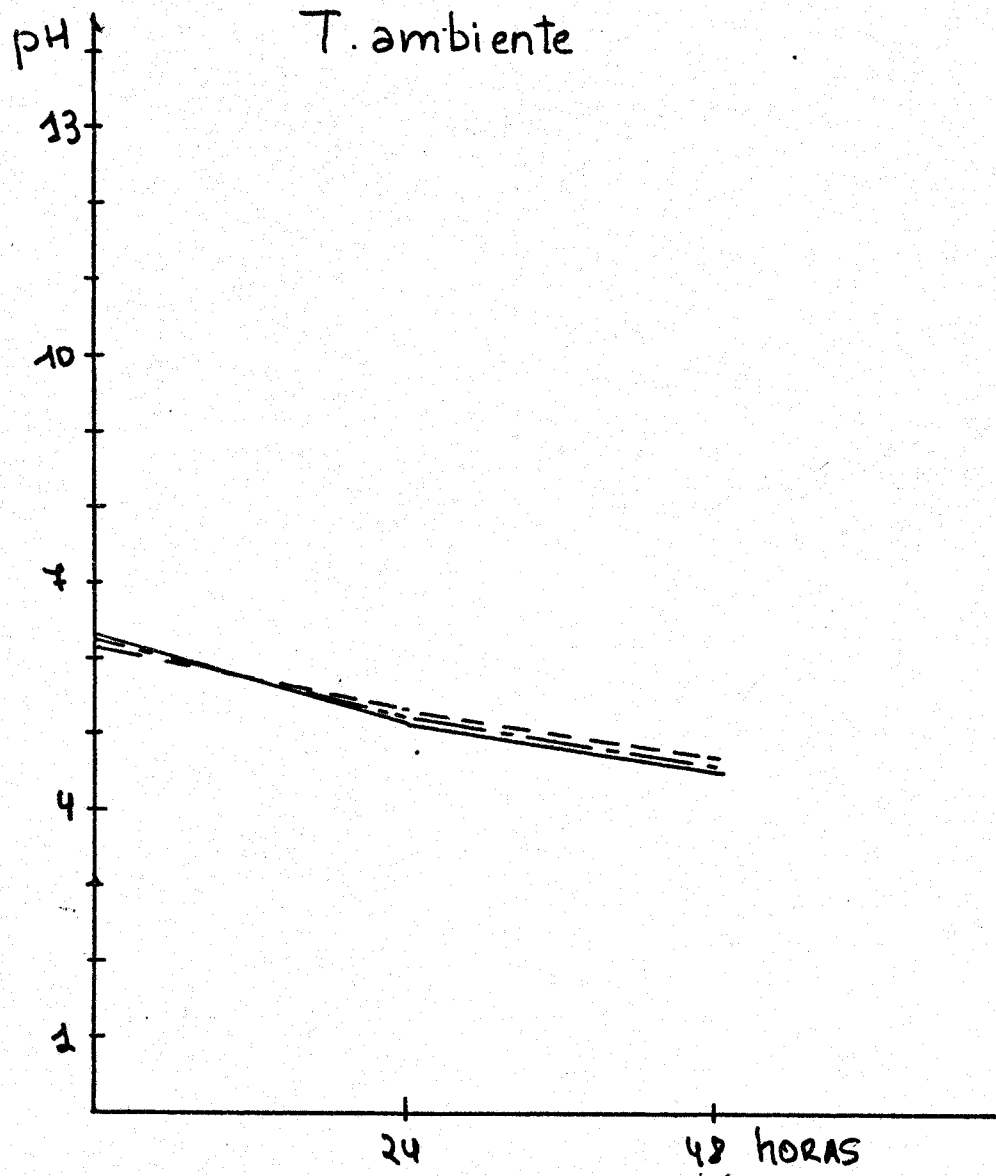


UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
BIBLIOTECA

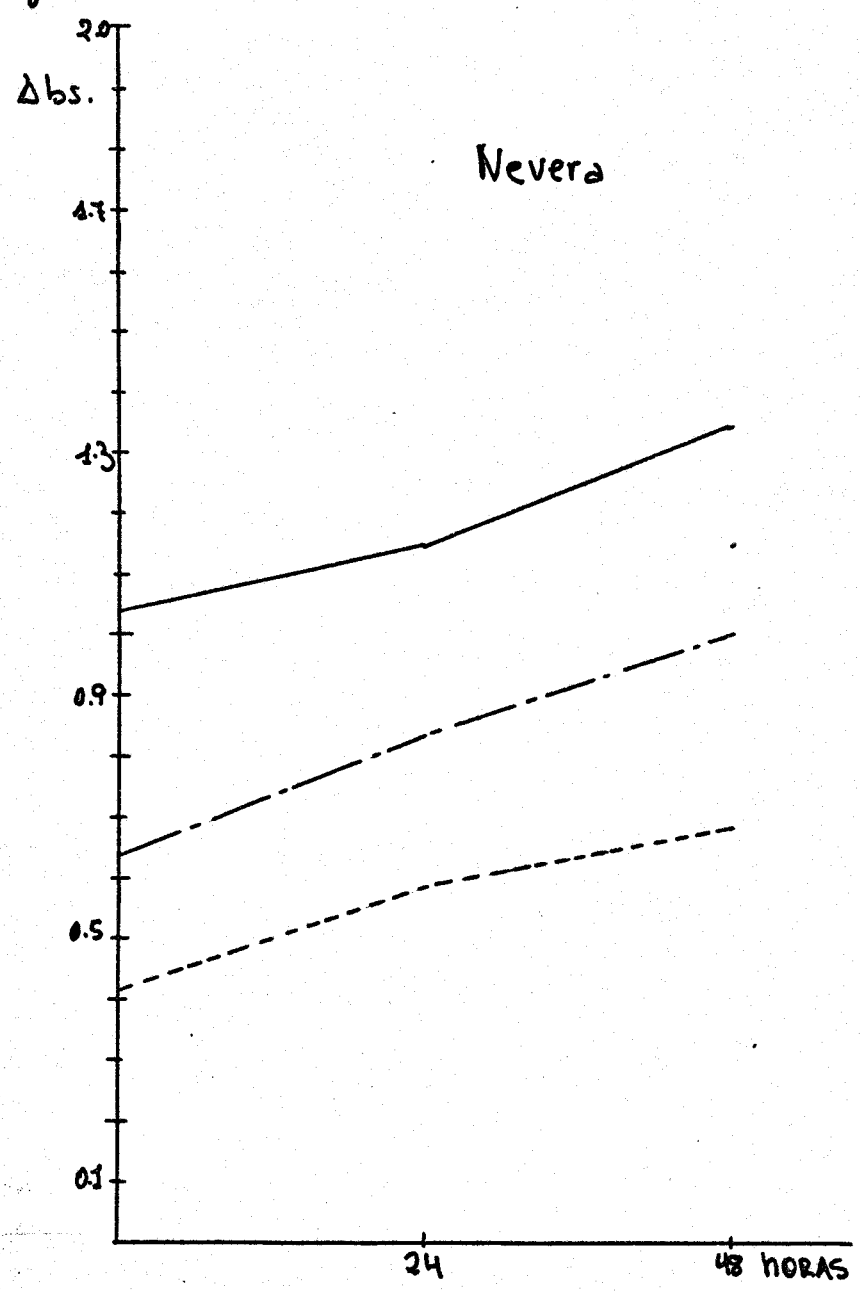
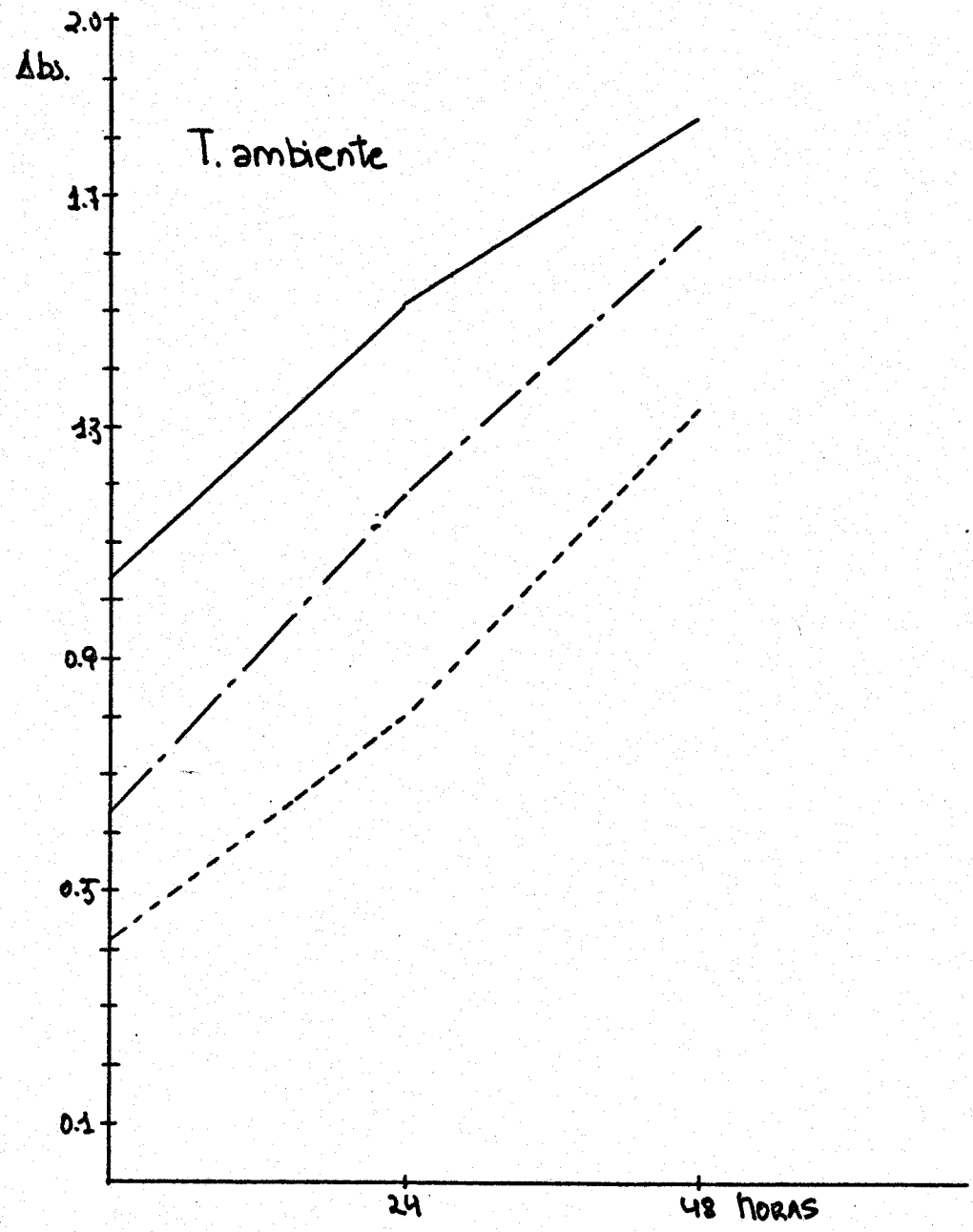


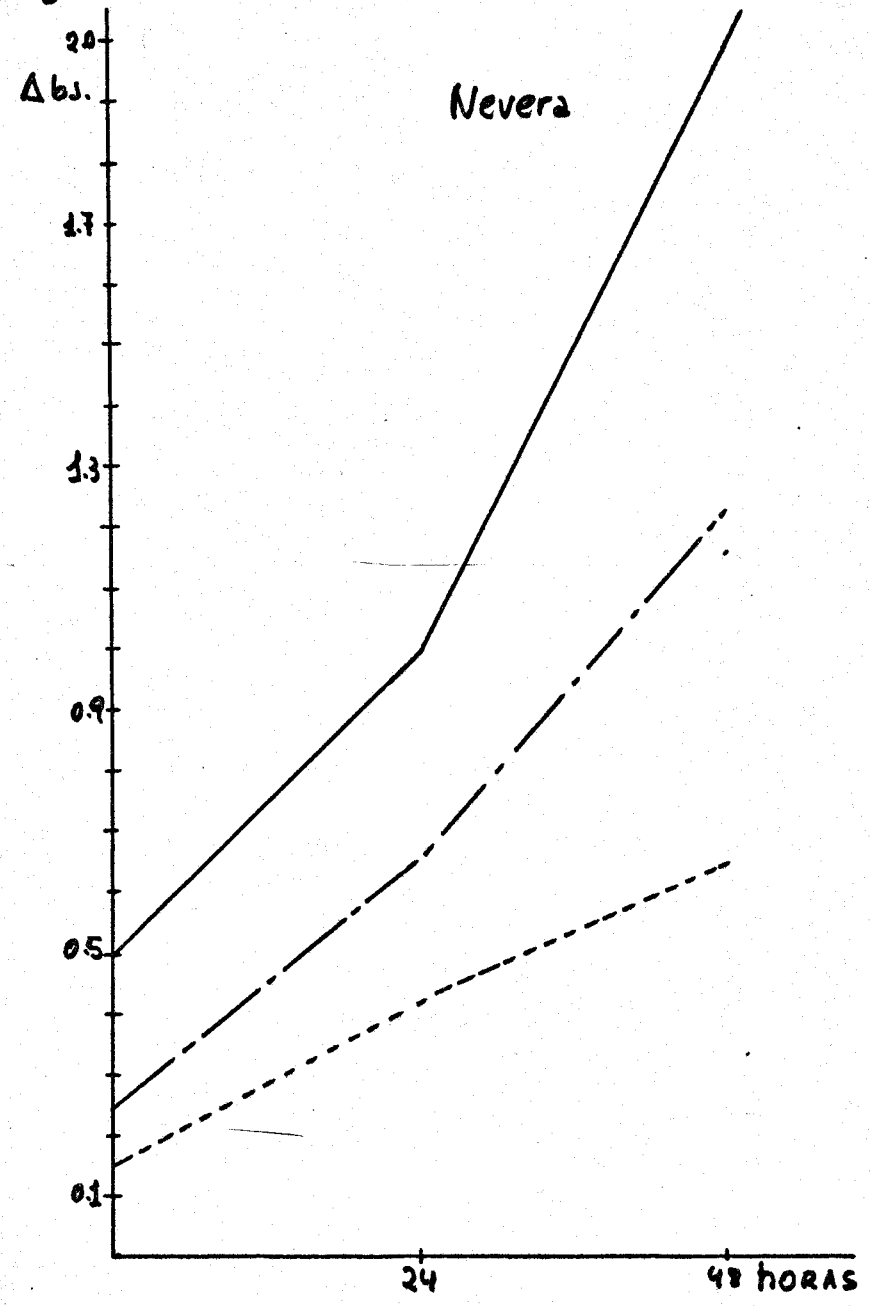
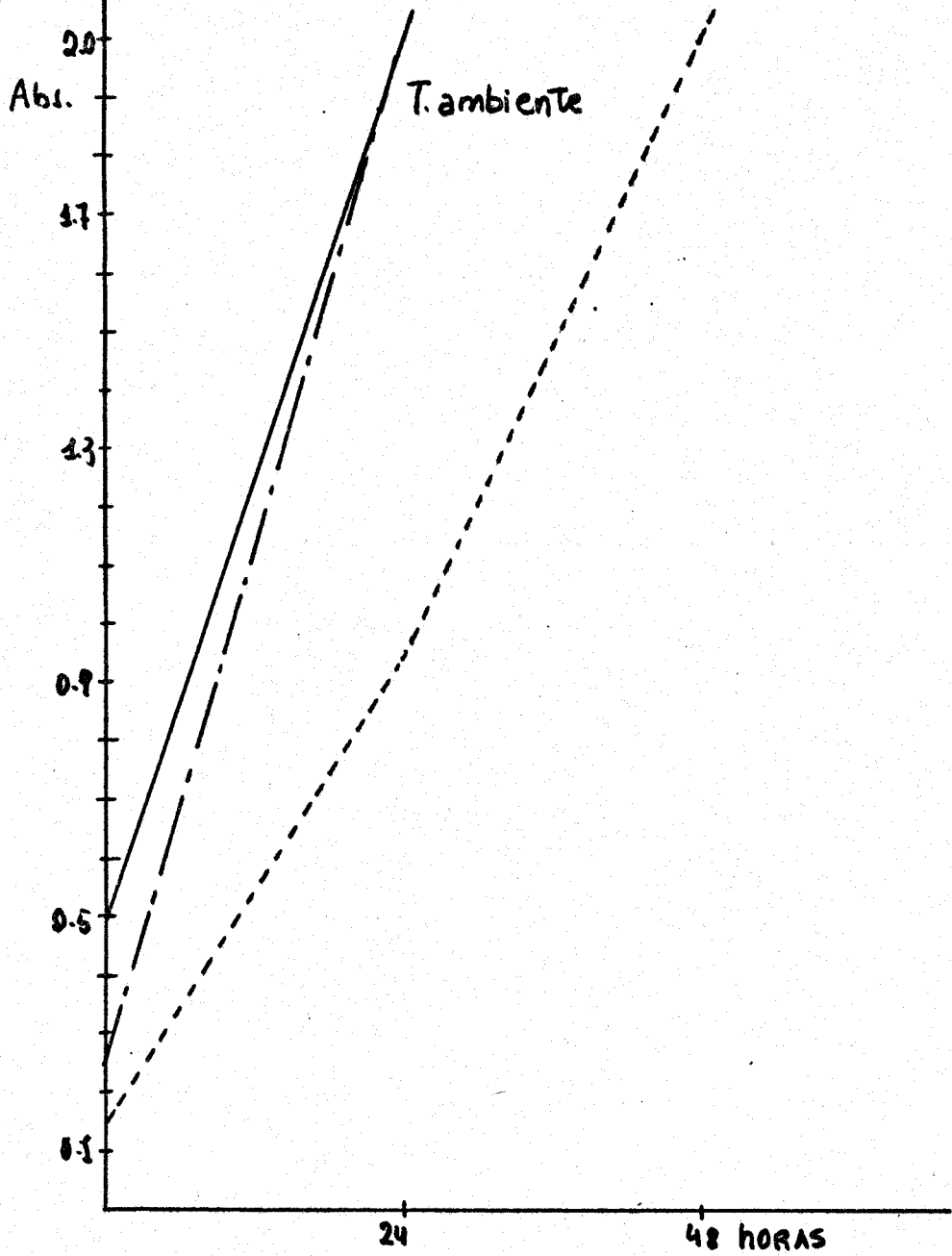


Penicilina / agua

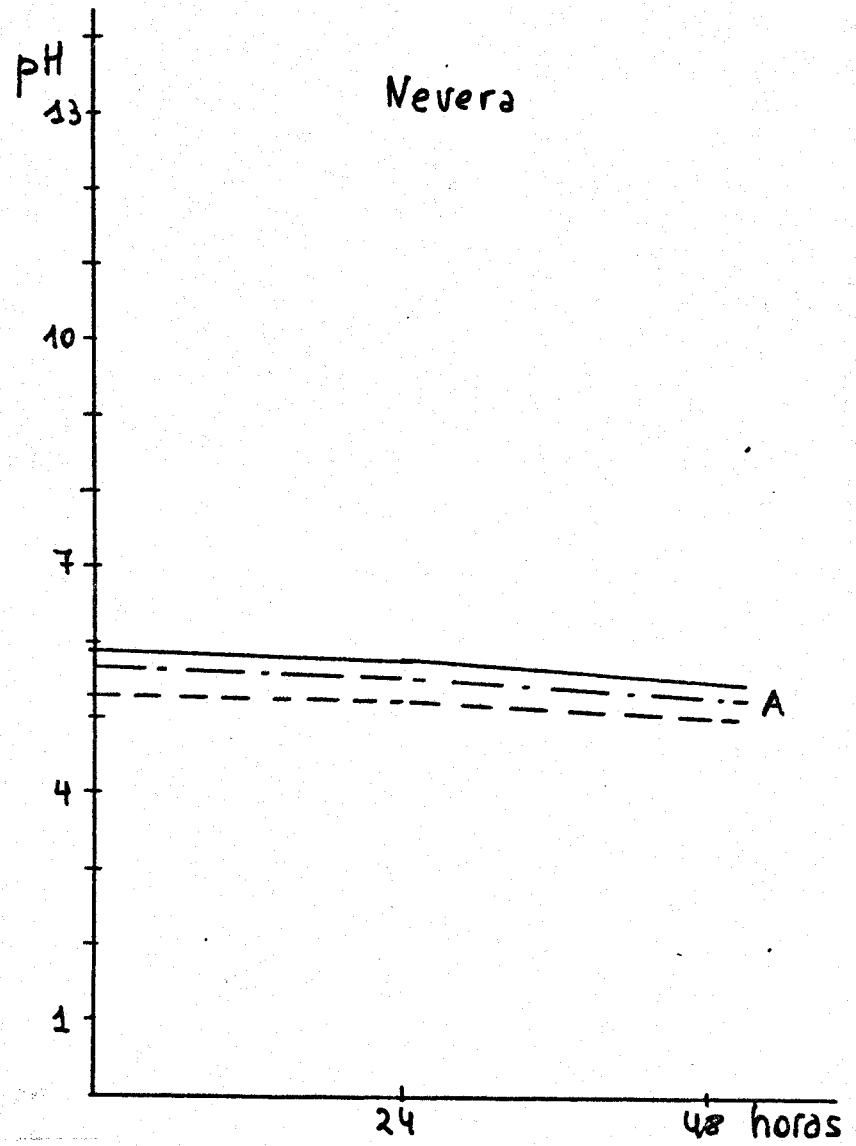
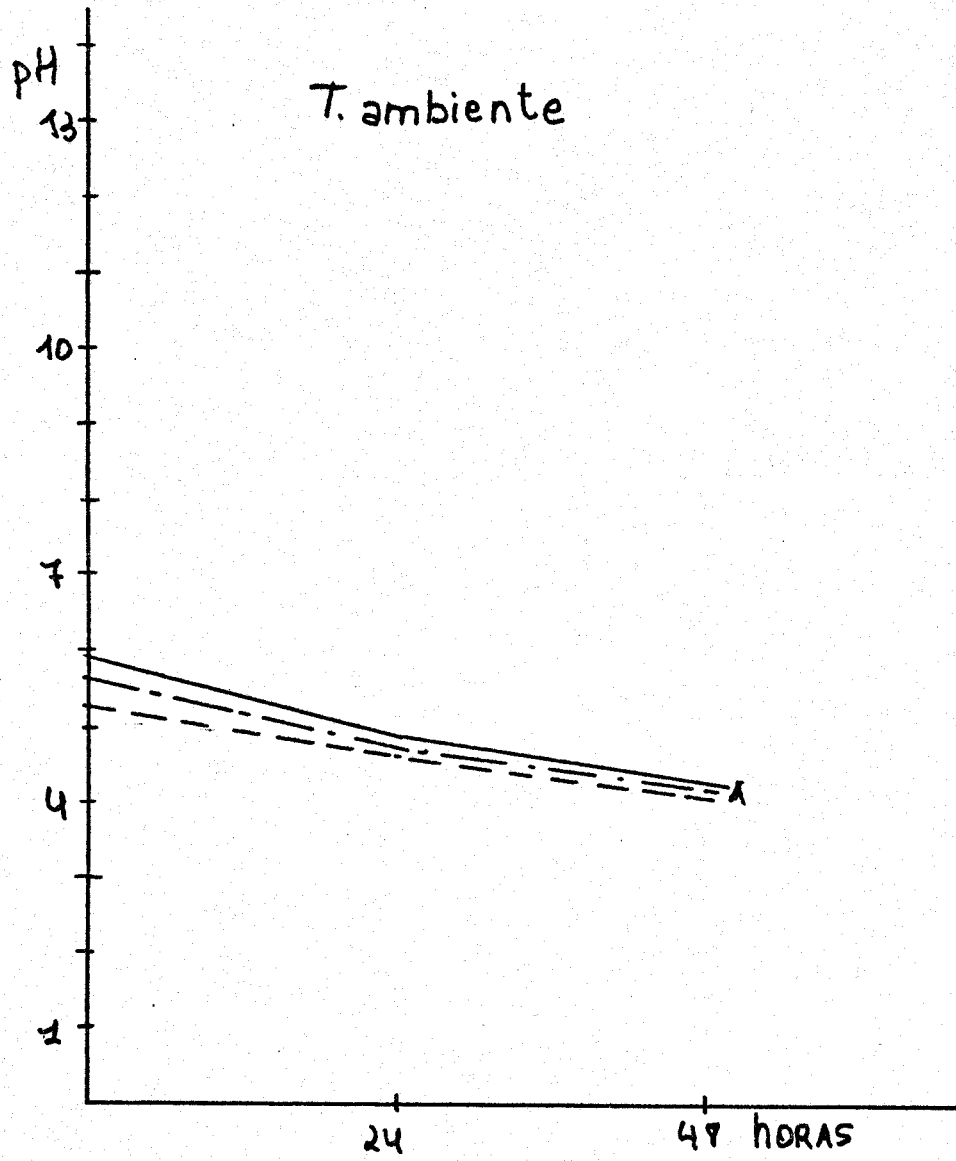


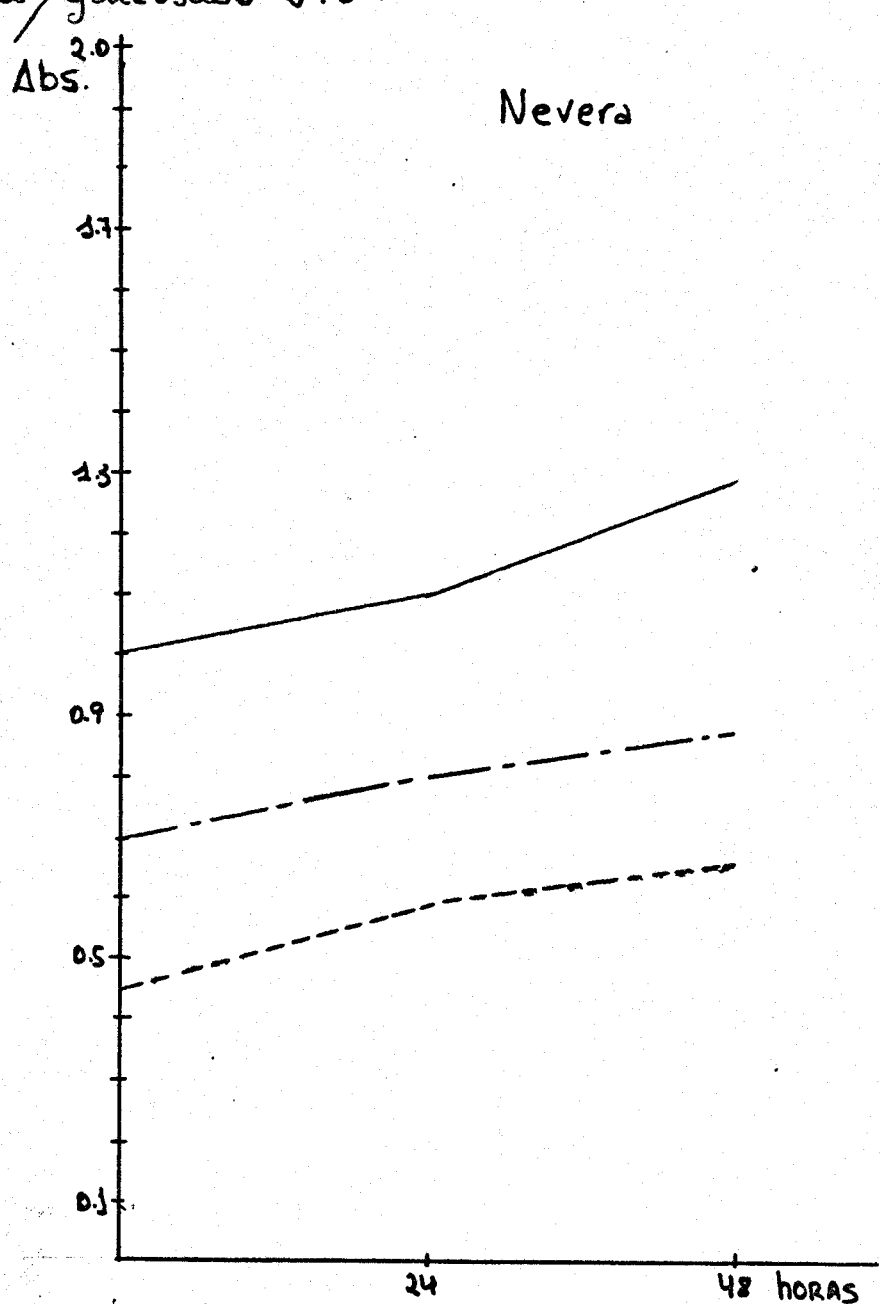
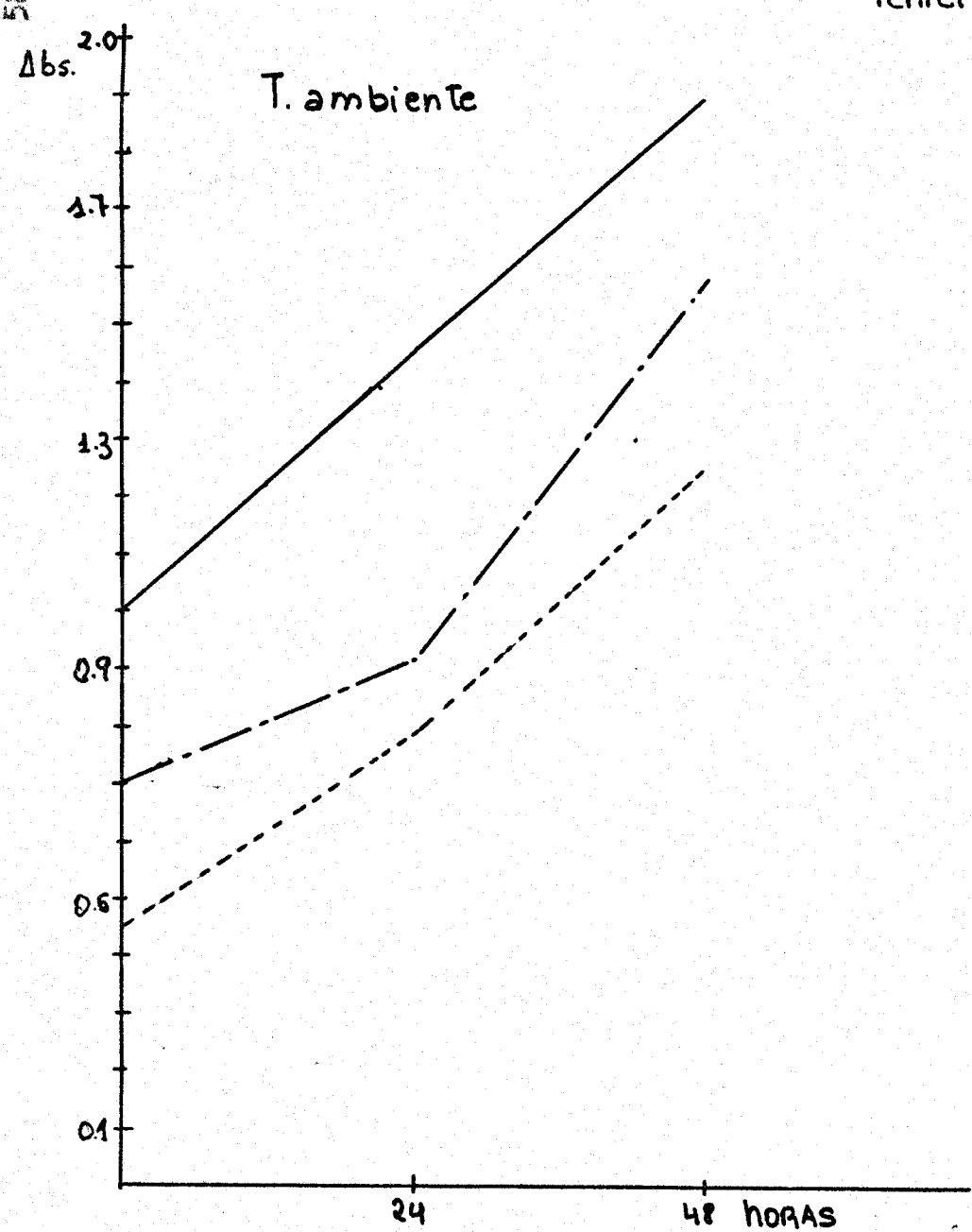
penicilina / glucoasado 270 n.m.

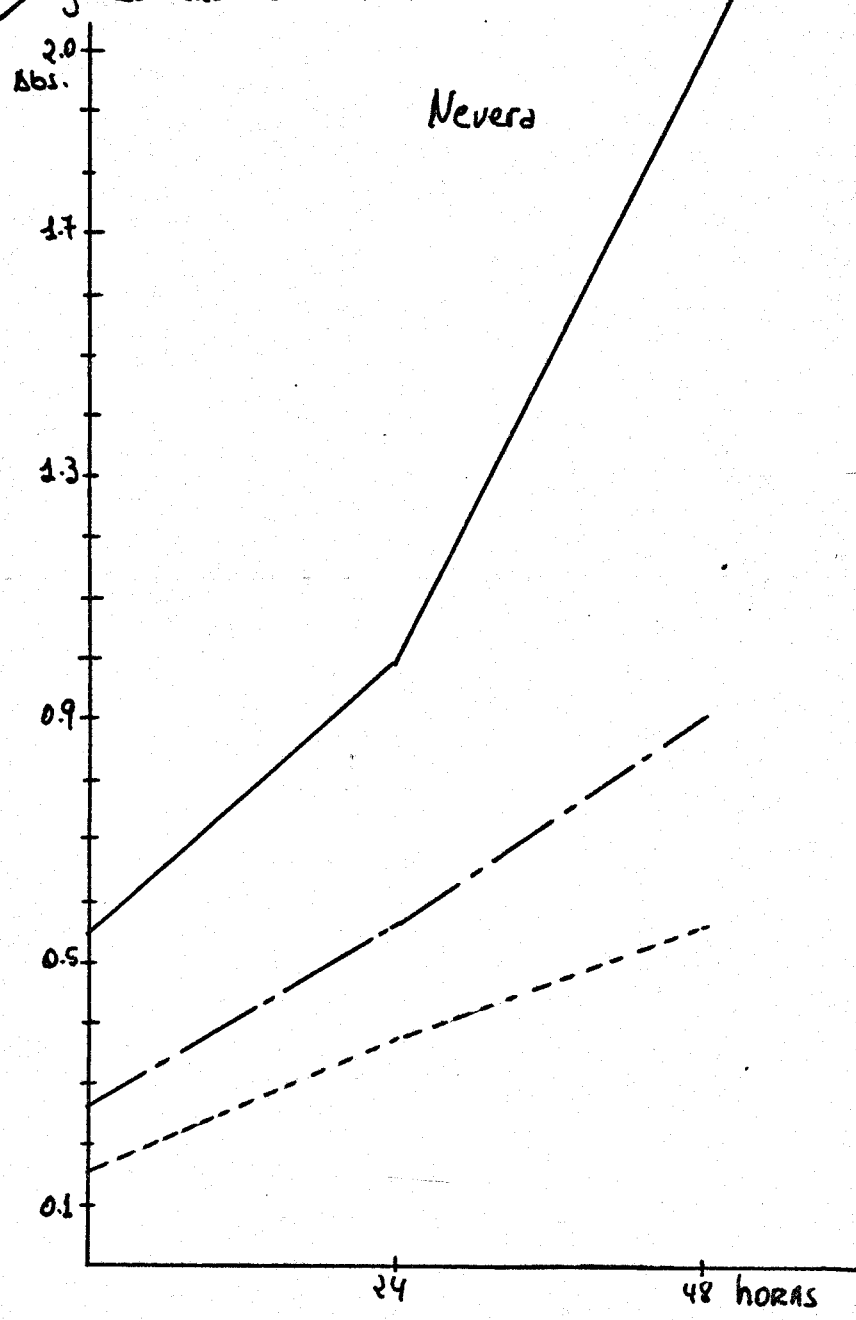
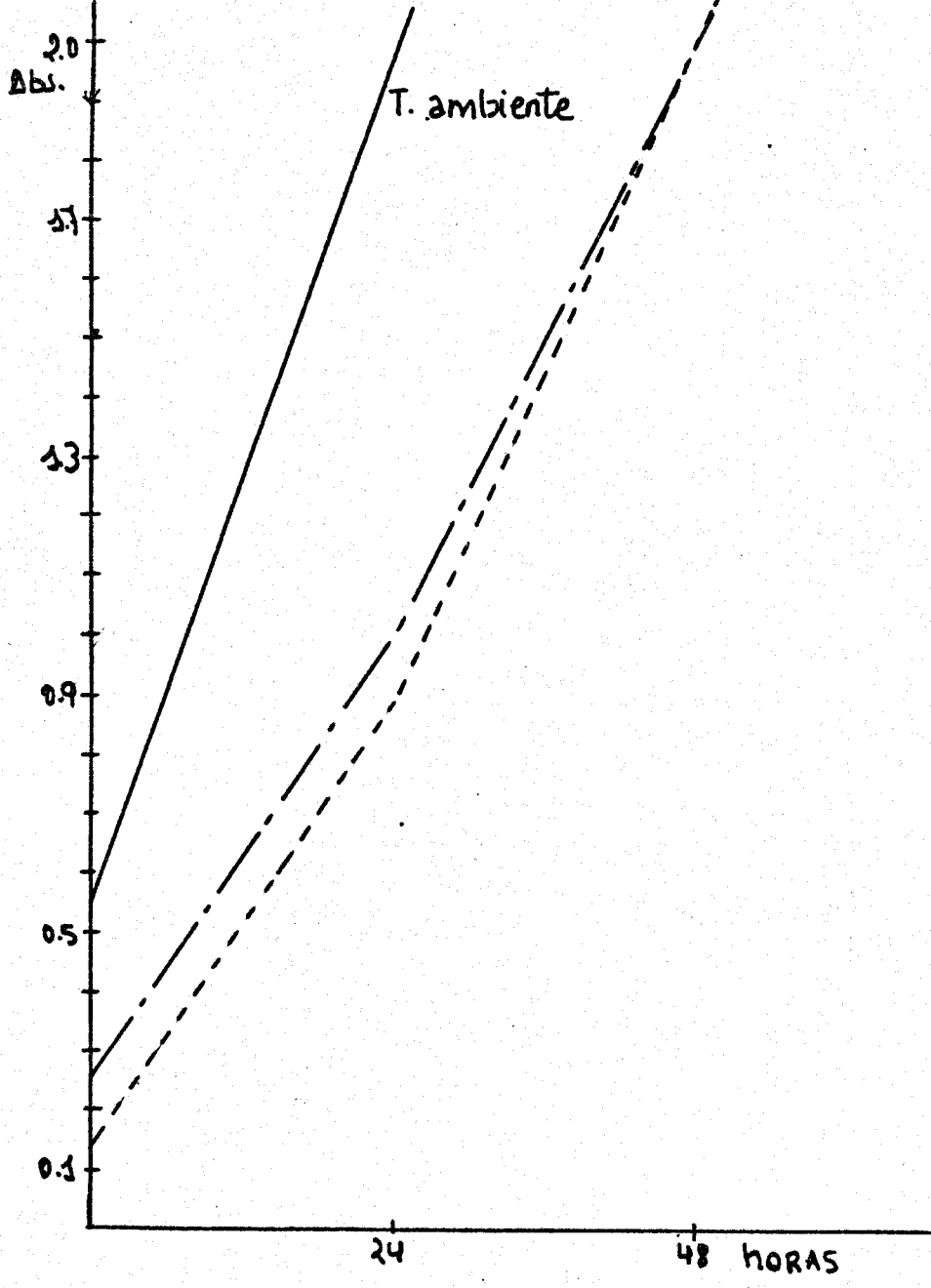




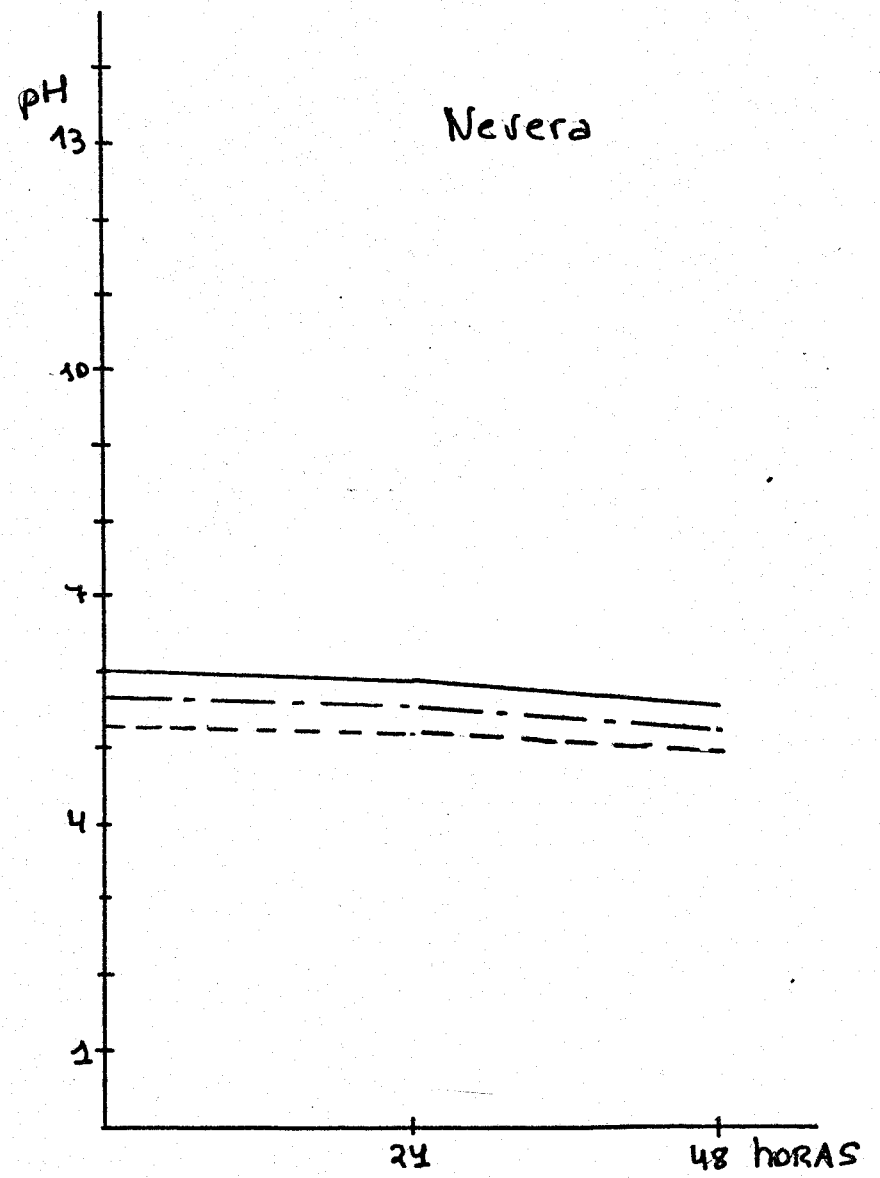
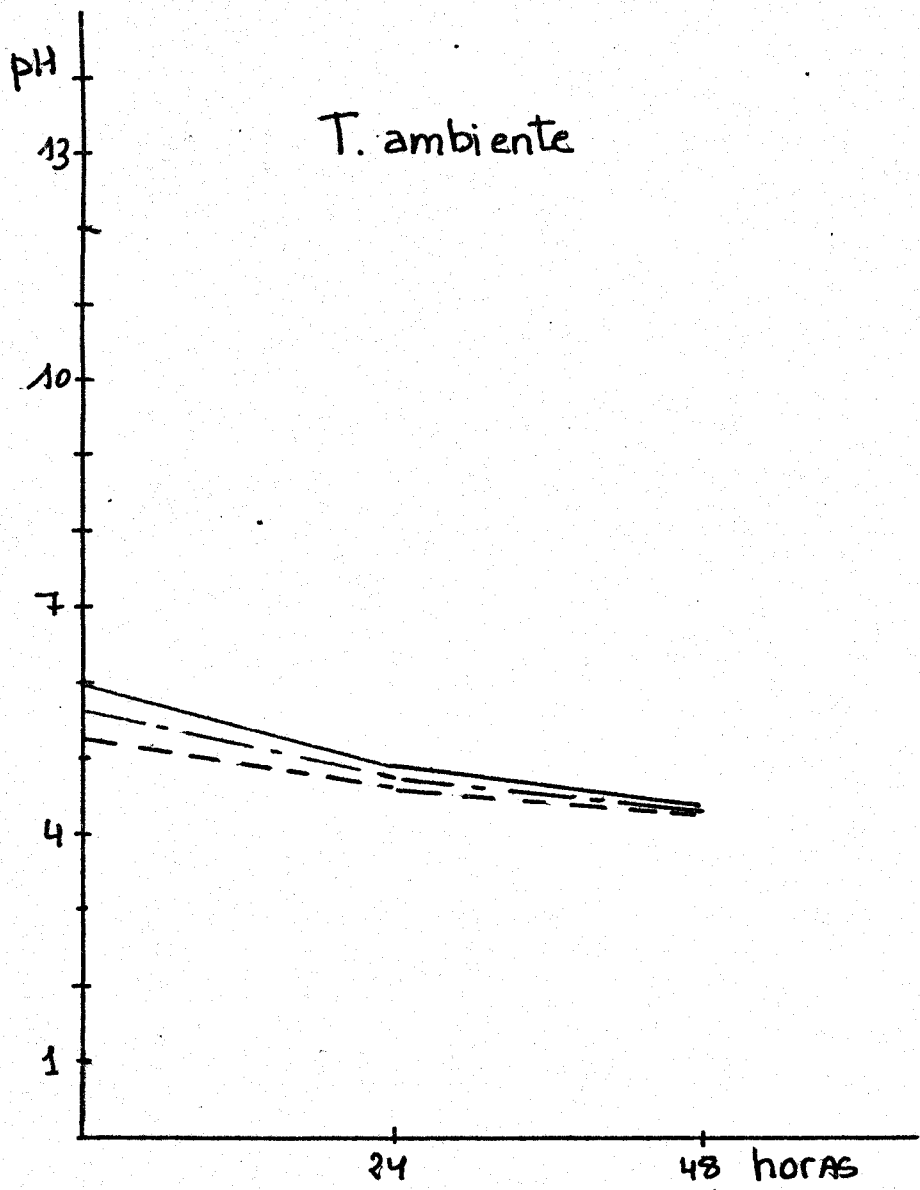
Penicilina / glucosalino

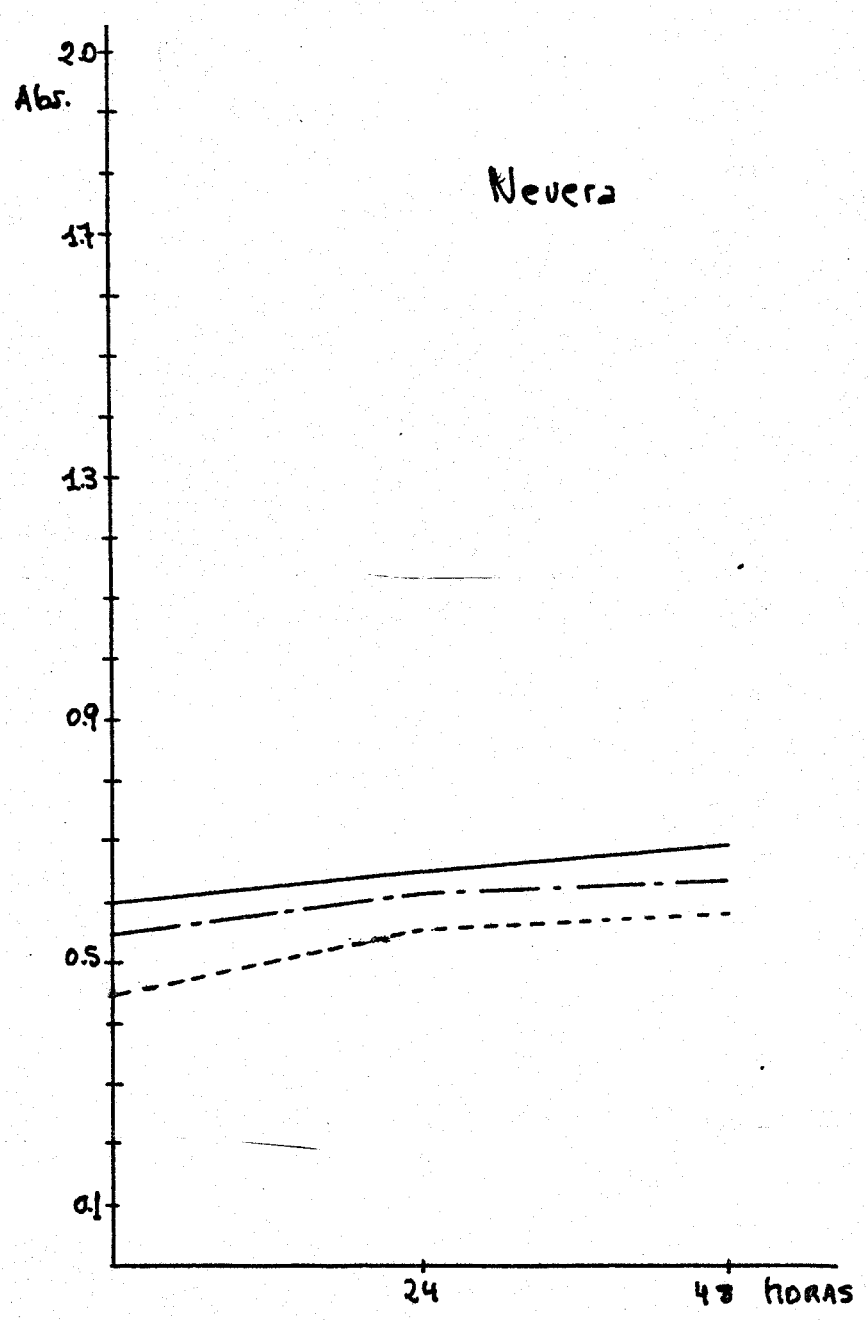
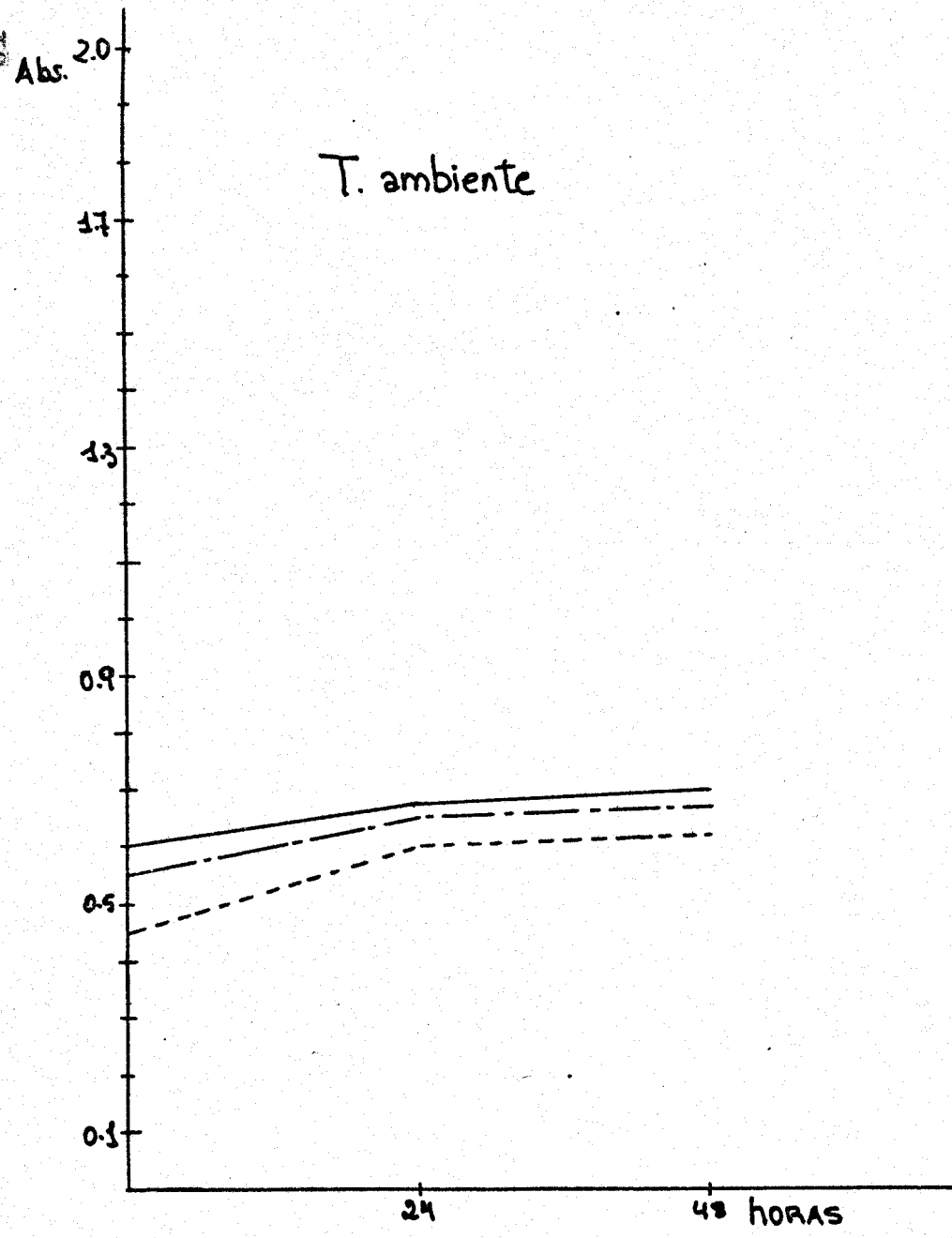


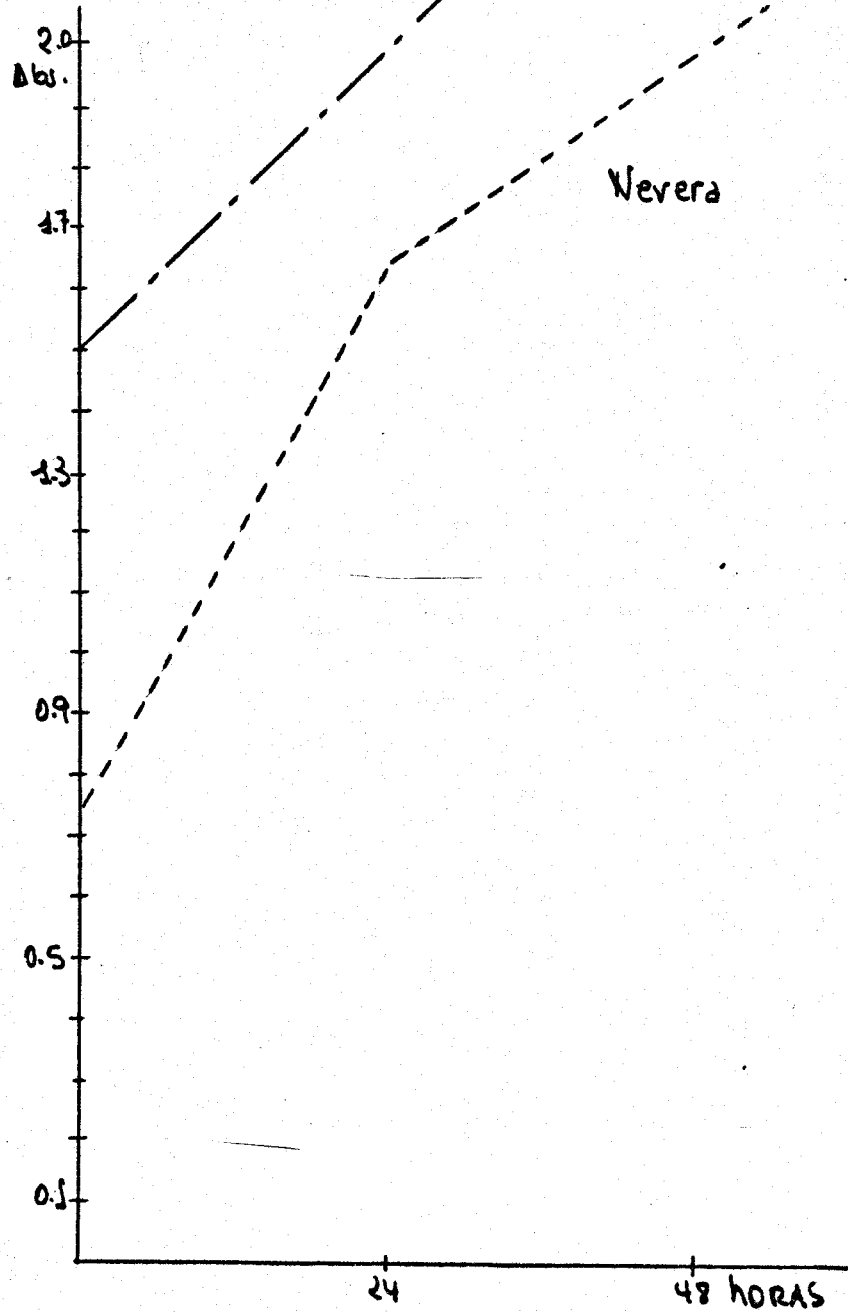
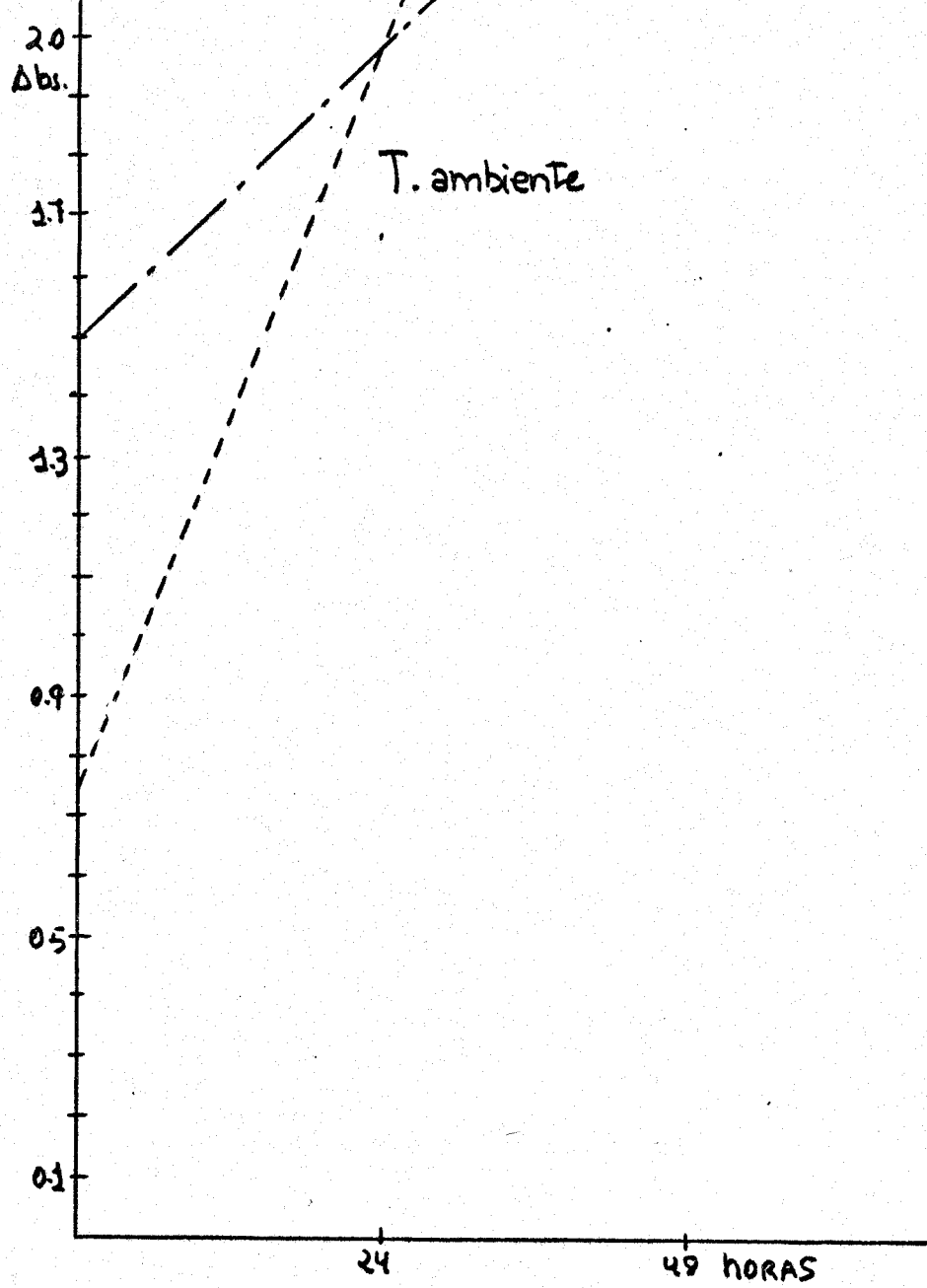




Penicilina / glucosado

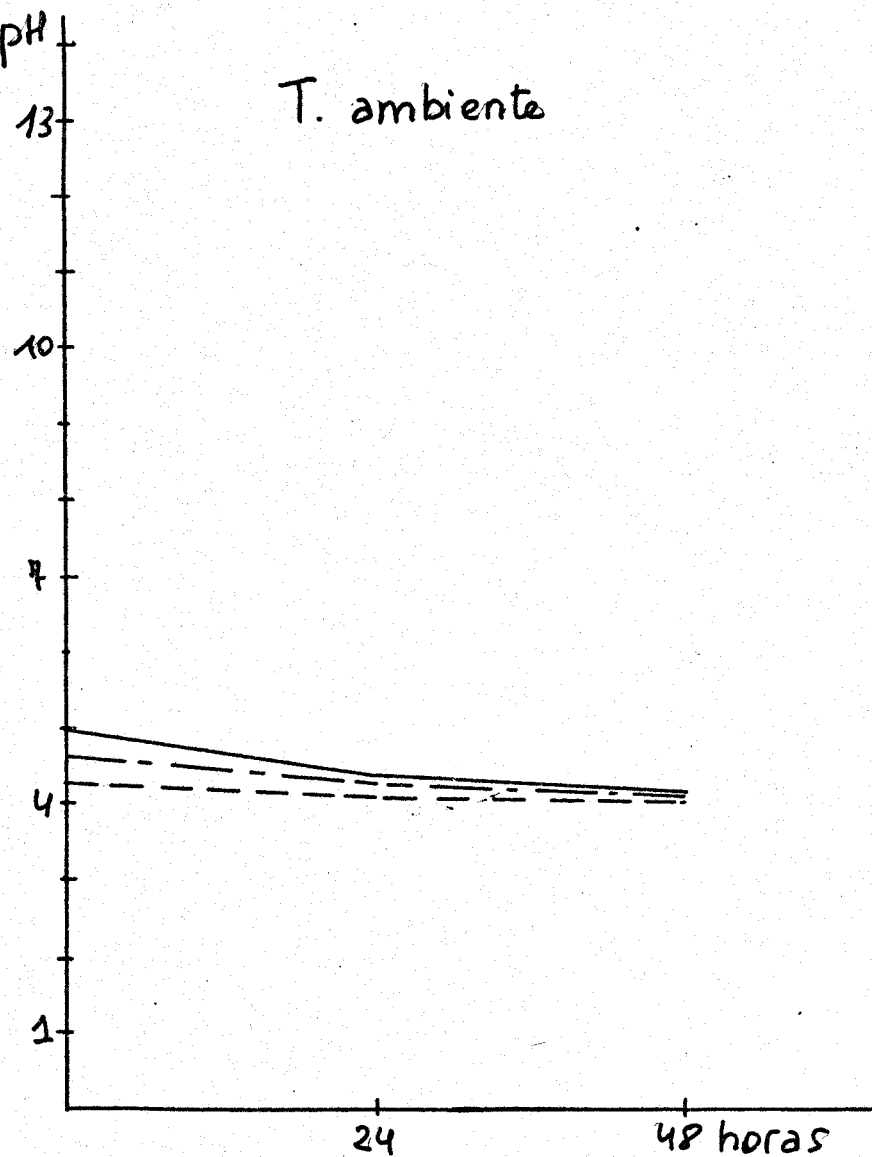




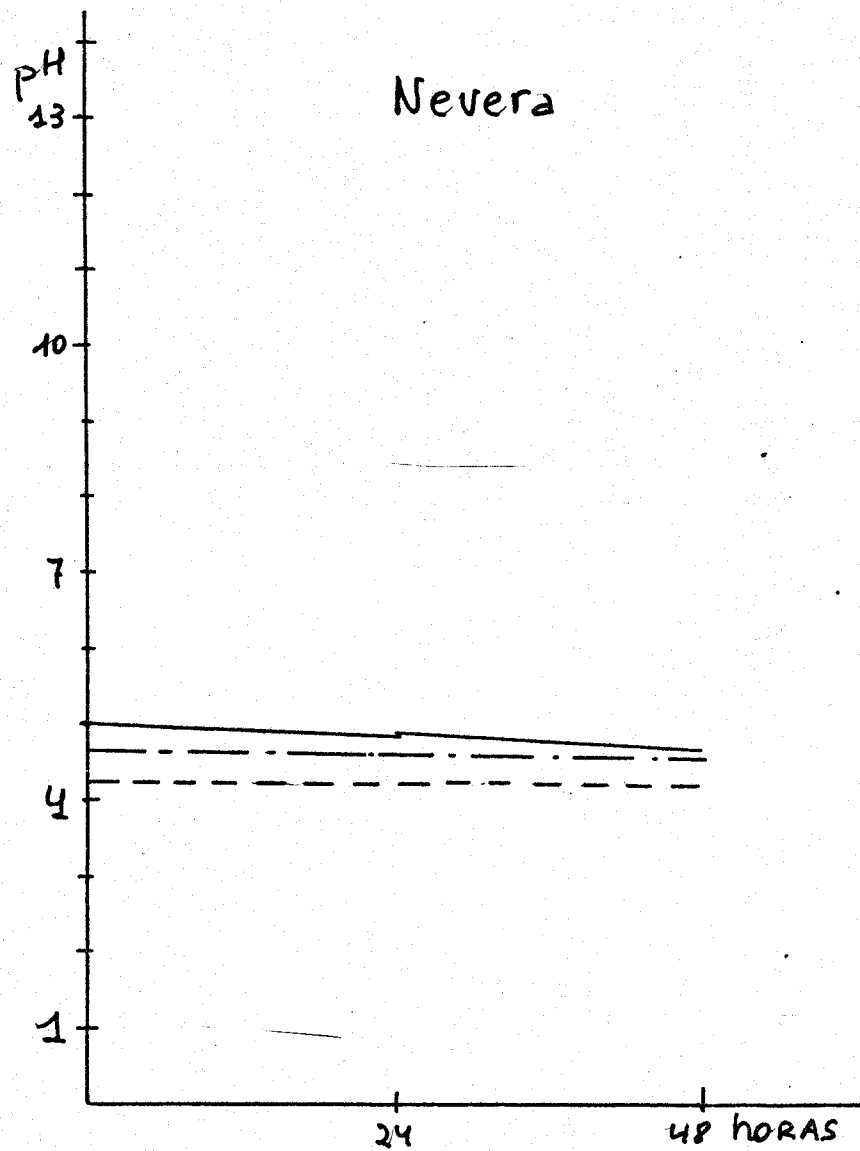


Penicilina/levulosa

T. ambiente



Nevera



COENZIMA A CON PENICILINA G

En este caso se trata de ver el comportamiento que presenta el CoA al mezclarlo con la Penicilina G en los diferentes sueros. Para ello se selecciona como longitud de onda a la cual vamos a trabajar 270 nm, que es donde presenta el máximo de absorción el CoA, y, por tanto, donde es más sensible la técnica. Pudiera pensarse que a esta longitud de onda la Penicilina G también presenta un máximo de absorción y que, por tanto, si no existe interacción entre ambos fármacos, las absorciones serían adicionales; estas posibles interferencias se evitan usando, como en este caso, un espectrofotómetro de doble haz y operando según se indica en el capítulo de Material y Método.

La dilución A corresponde a 1 mg CoA más 2.000.000 UI de Penicilina G en 500 ml.

La dilución B corresponde a 1 mg CoA más 2.000.000 UI de Penicilina G en 1.000 ml.

La dilución C corresponde a 1 mg CoA más 2.000.000 UI de Penicilina G en 2.000 ml.

Los símbolos utilizados en las gráficas son iguales que para los casos anteriores.

CoA con Penicilina G en agua: A temperatura ambiente las tres diluciones presentan un comportamiento muy desigual por lo que se refiere a la absorción, de tal forma que ésta disminuye con el tiempo en las dos más concentradas A y B y aumenta en C. En nevera experimentan un ligero aumento de la absorción con el tiempo.

Las medidas de pH manifiestan un descenso con el tiempo a temperatura ambiente; en nevera, los valores permanecen prácticamente inalterados.

CoA con Penicilina G en suero glucosalino: La absorción a temperatura ambiente experimenta una variación que es semejante para las tres diluciones: desciende a las 24 horas para aumentar a las 48. En nevera, la absorción varía muy poco con el tiempo, tan solo experimenta un ligero aumento.

Respecto al pH, se observa una disminución con el tiempo a temperatura ambiente; en nevera, prácticamente permanece inalterado.

CoA con Penicilina G en suero glucosado: La absorción a temperatura ambiente varía con el tiempo, no siguiendo un comportamiento paralelo en las tres diluciones. Se asemeja un poco al caso primero; es decir, CoA más Penicilina G en agua, ya que las diluciones A y B experimentan un descenso y la C un aumento, pero estas variaciones son menos marcadas que en el caso del agua. En nevera, las medidas de absorción permanecen prácticamente inalteradas a lo largo del tiempo.

El pH disminuye un poco con el tiempo a temperatura ambiente; en nevera no varía casi nada, obteniéndose a las 48 horas valores de pH prácticamente iguales que recién preparada la mezcla.

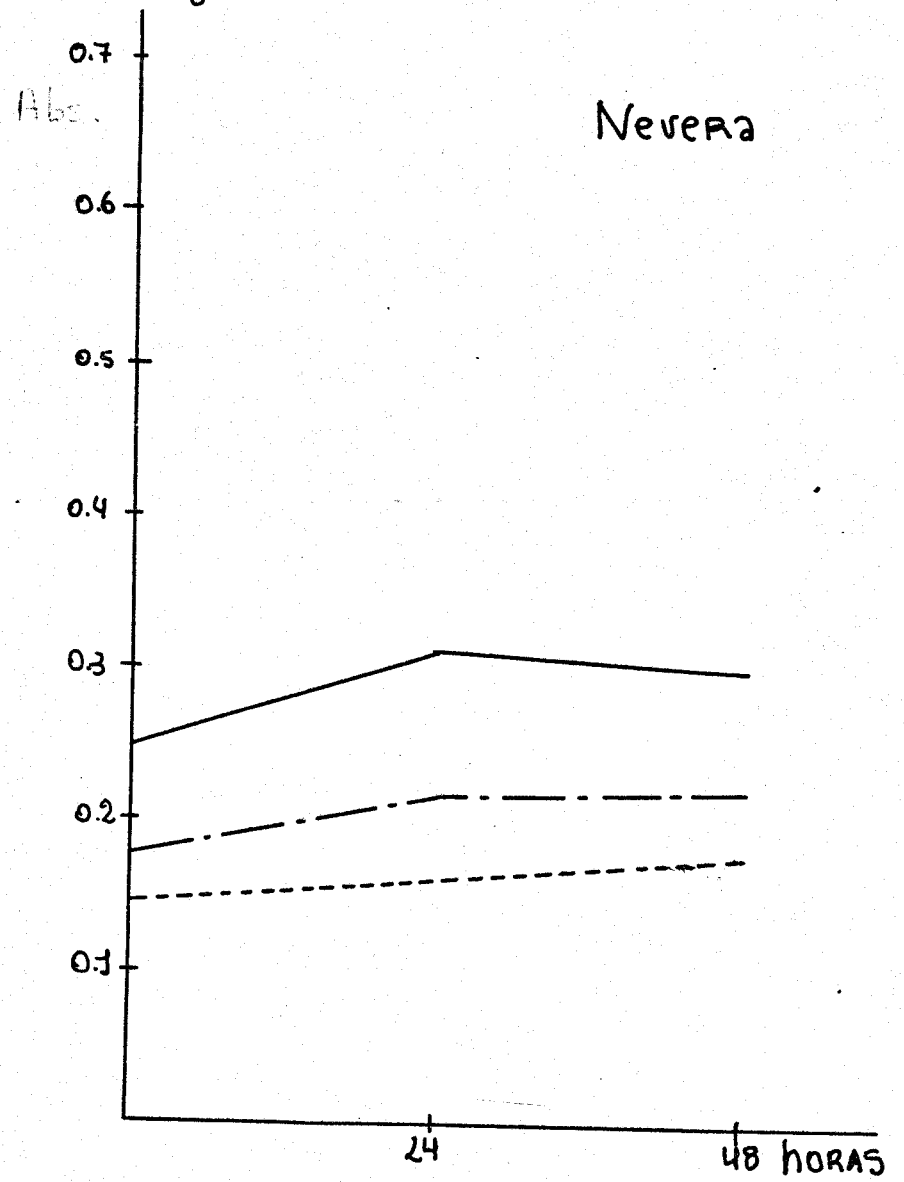
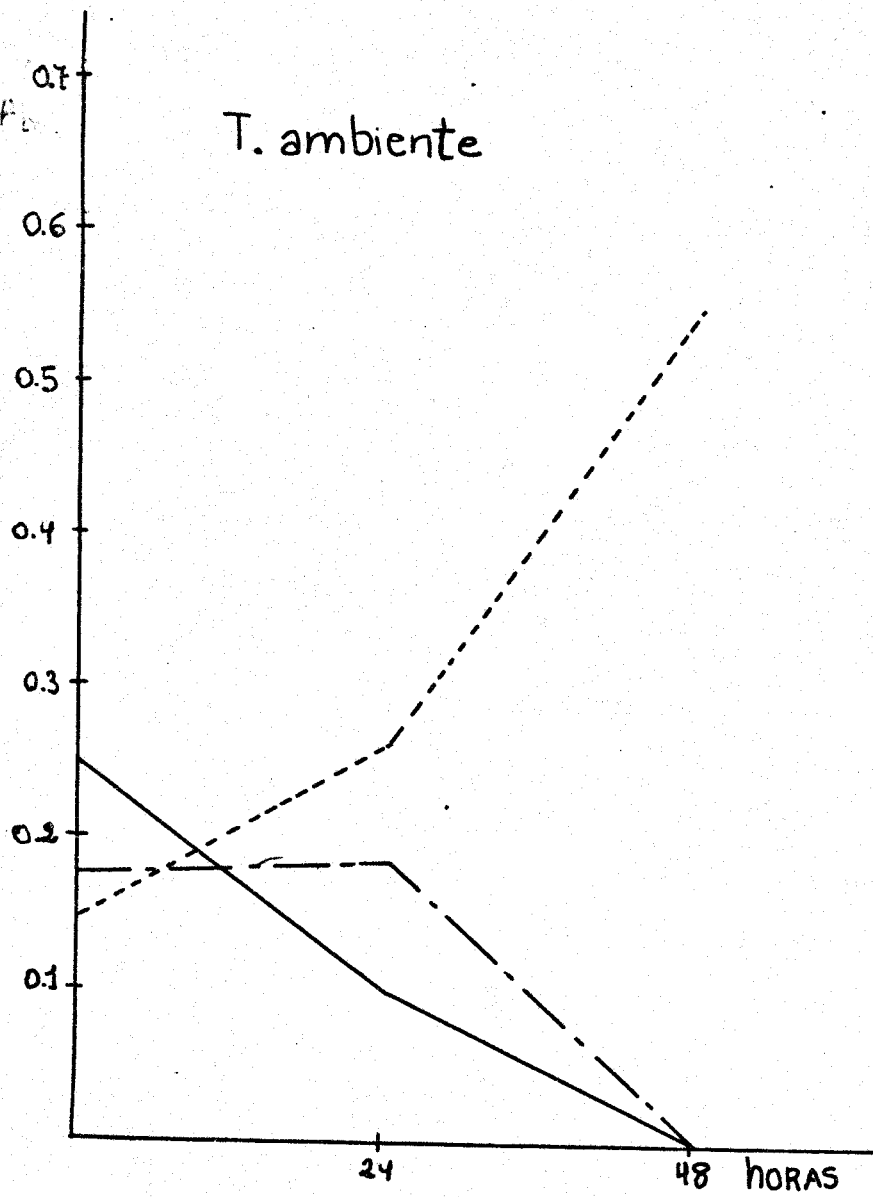
CoA con Penicilina G en levulosa: Las medidas de absorción en este caso no están representadas gráficamente porque apenas si varía la absorción con el tiempo y la temperatura y ni siquiera experimenta variación con las diferentes concentraciones, se obtienen una serie de líneas superpuestas.

El pH sigue un comportamiento análogo al del caso anterior.

A la vista de estos resultados y comparándolos con los obtenidos para el CoA sin la adición de Penicilina G, se puede afirmar que las medidas de absorción del CoA se ven afectadas por la presencia de Penicilina G, sobre todo a temperatura ambiente, y principalmente en el caso del agua y suero glucosado. En nevera, las variaciones son menores y los valores de absorción son comparables con los del CoA sin adicionarle la Penicilina G, lo cual demuestra que la posible interacción que exista entre el CoA y la Penicilina G se ve favorecida por la temperatura.

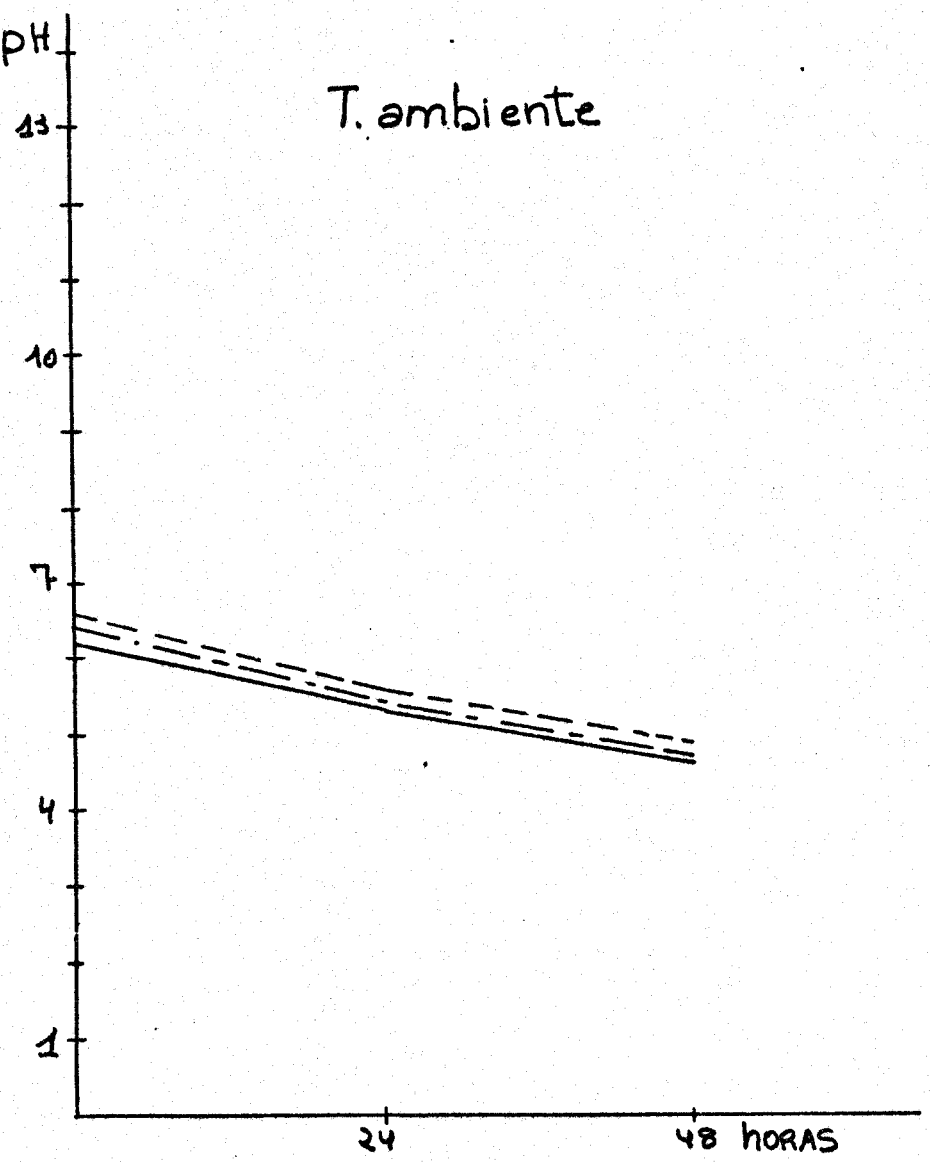
Comparando las medidas de pH, se observa que en agua estos valores no se ven afectados por la adición de Penicilina G, tan solo se observa que la disminución que experimenta con el tiempo a temperatura ambiente es más marcada en el caso de la mezcla. En nevera, son prácticamente iguales. En suero glucosalino, glucosado y levulosa el comportamiento del pH es análogo al correspondiente del CoA sin adicionar la Penicilina, solamente hay que hacer notar que estos valores son un poco más altos, del orden de media unidad (tal vez debido al aumento de la temperatura ambiente), pero las variaciones que estas medidas experimentan respecto al tiempo y la temperatura son prácticamente iguales.

CoA + Penicilina / agua

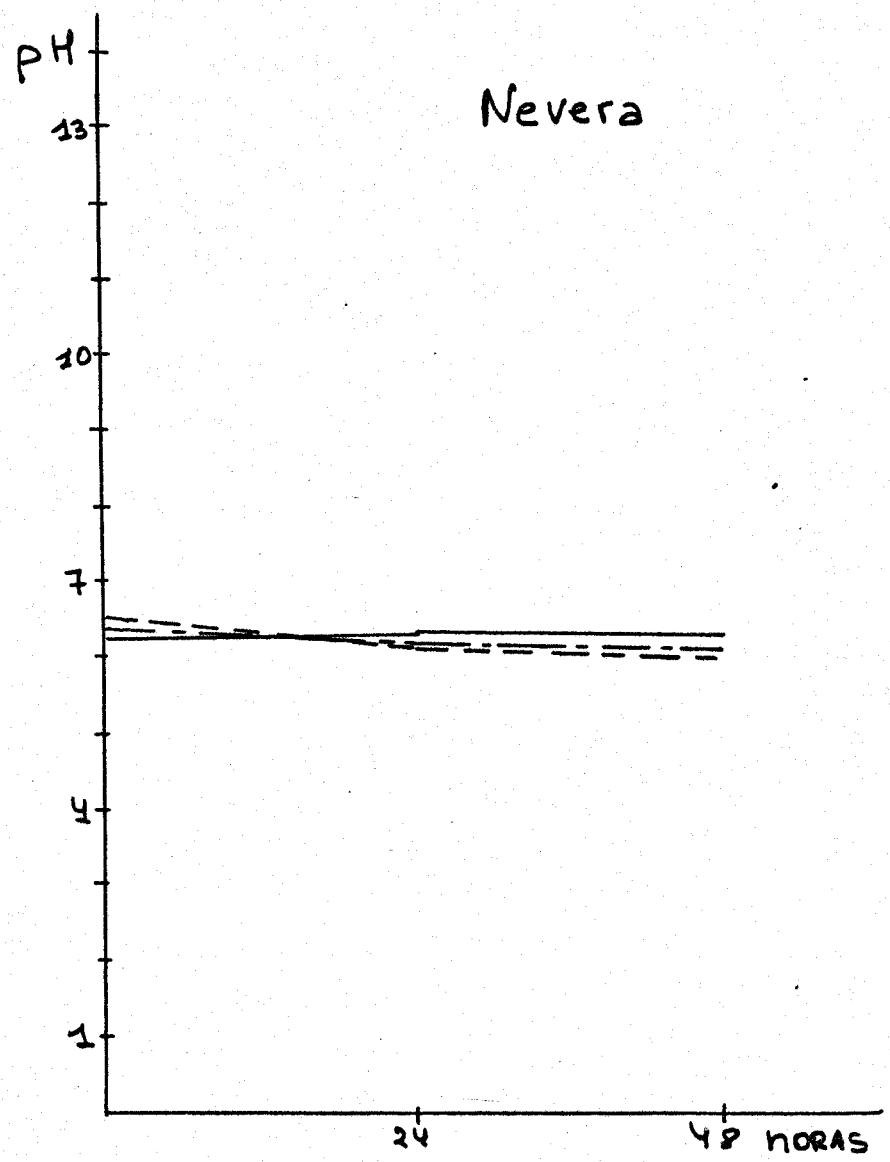


Penicilina + CoA / agua

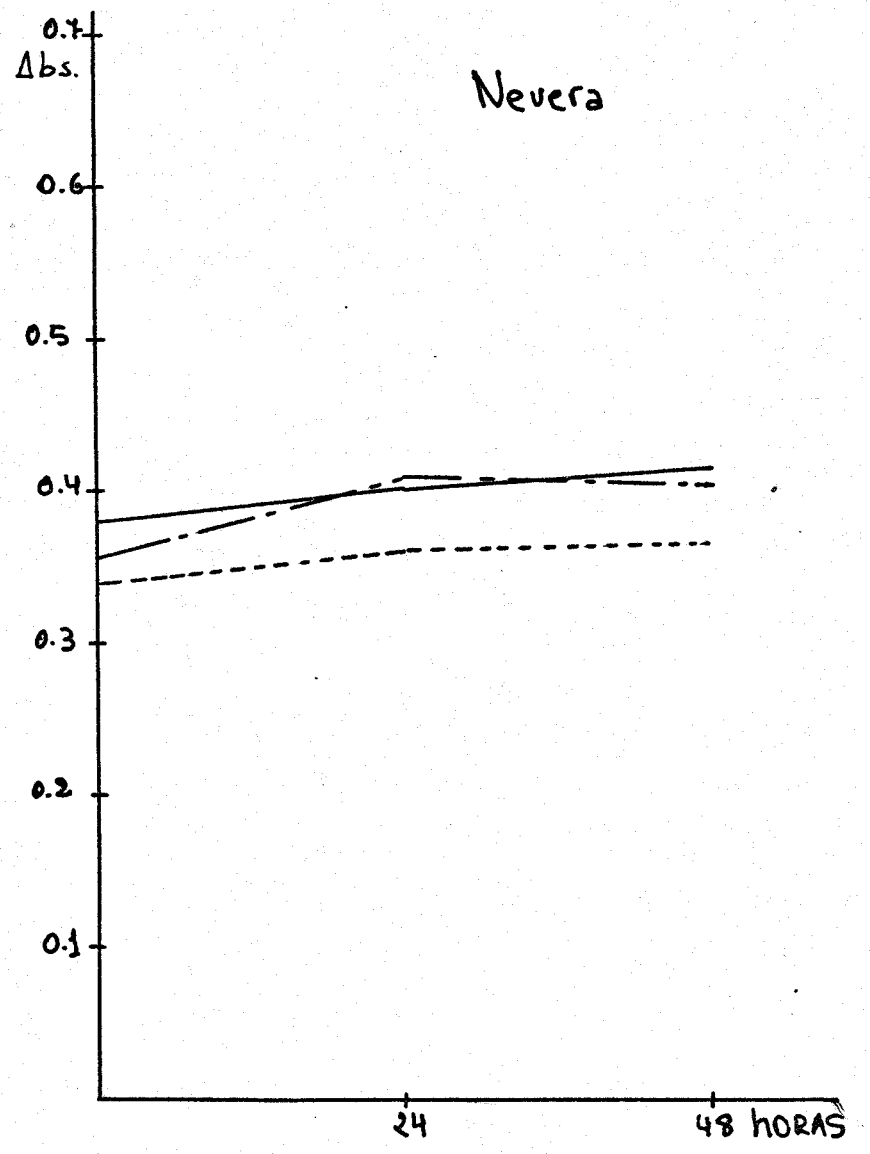
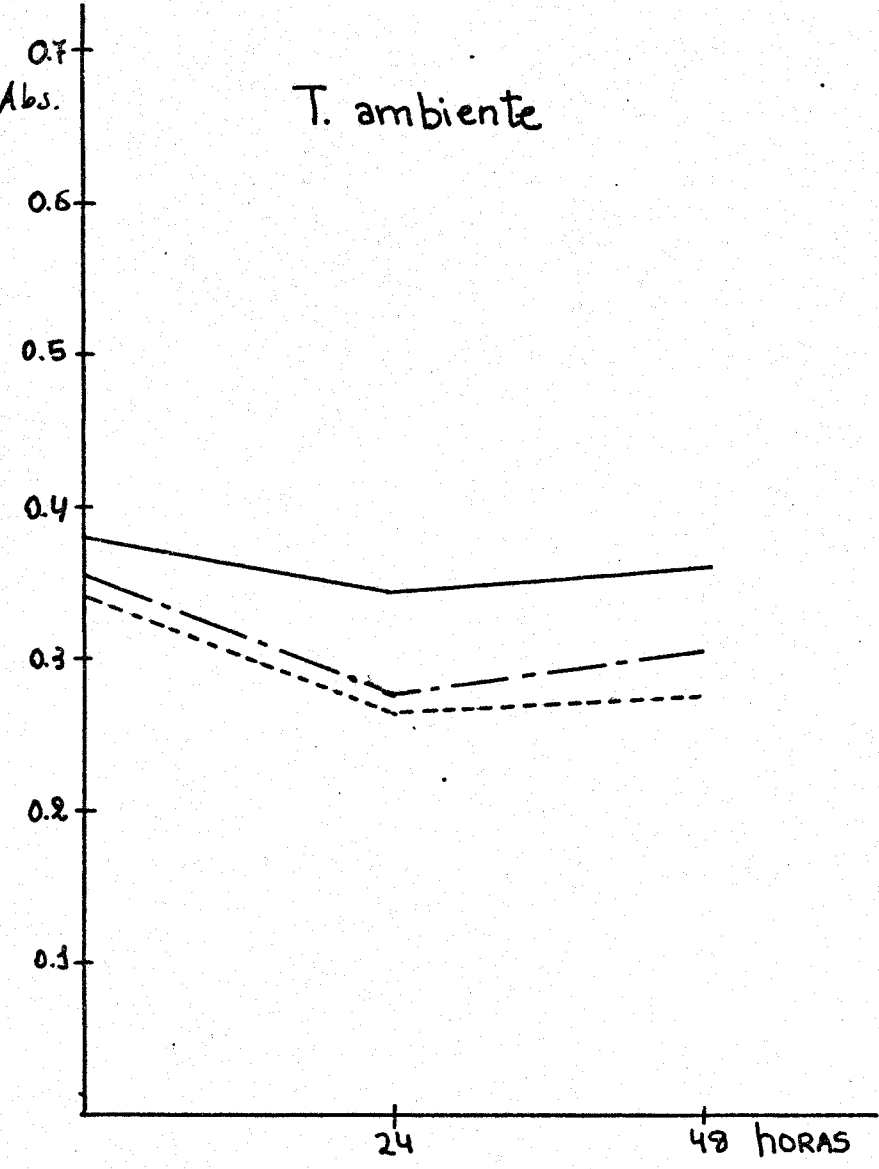
T. ambiente



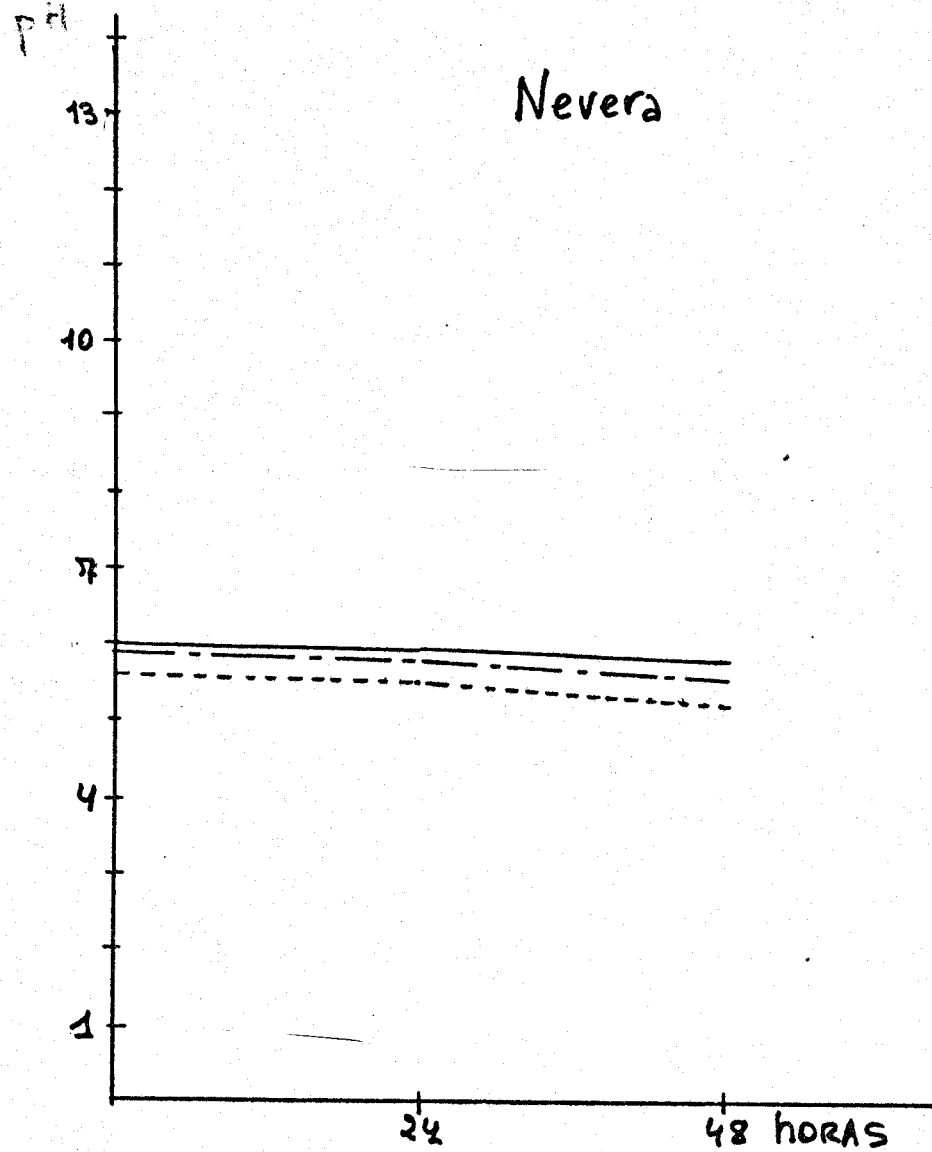
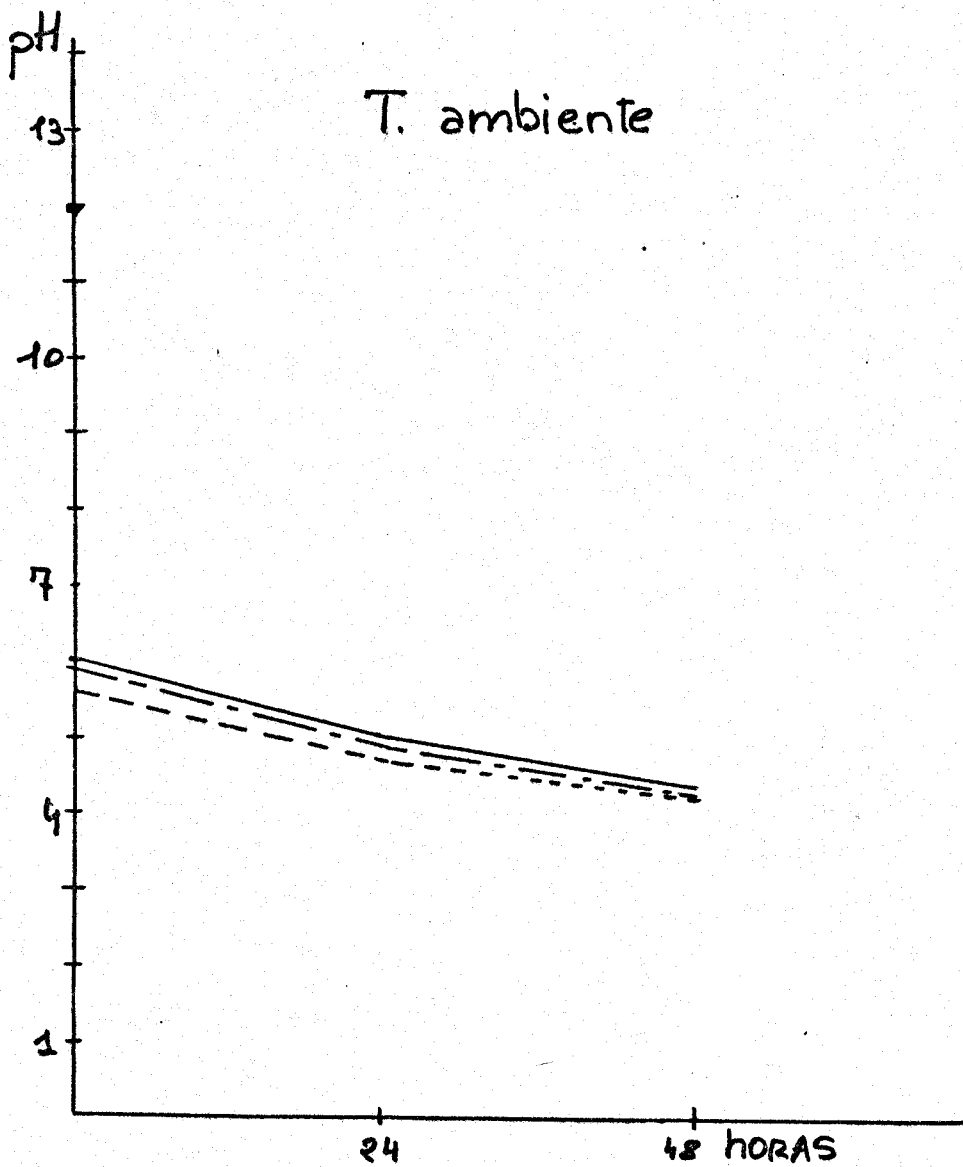
Nevera



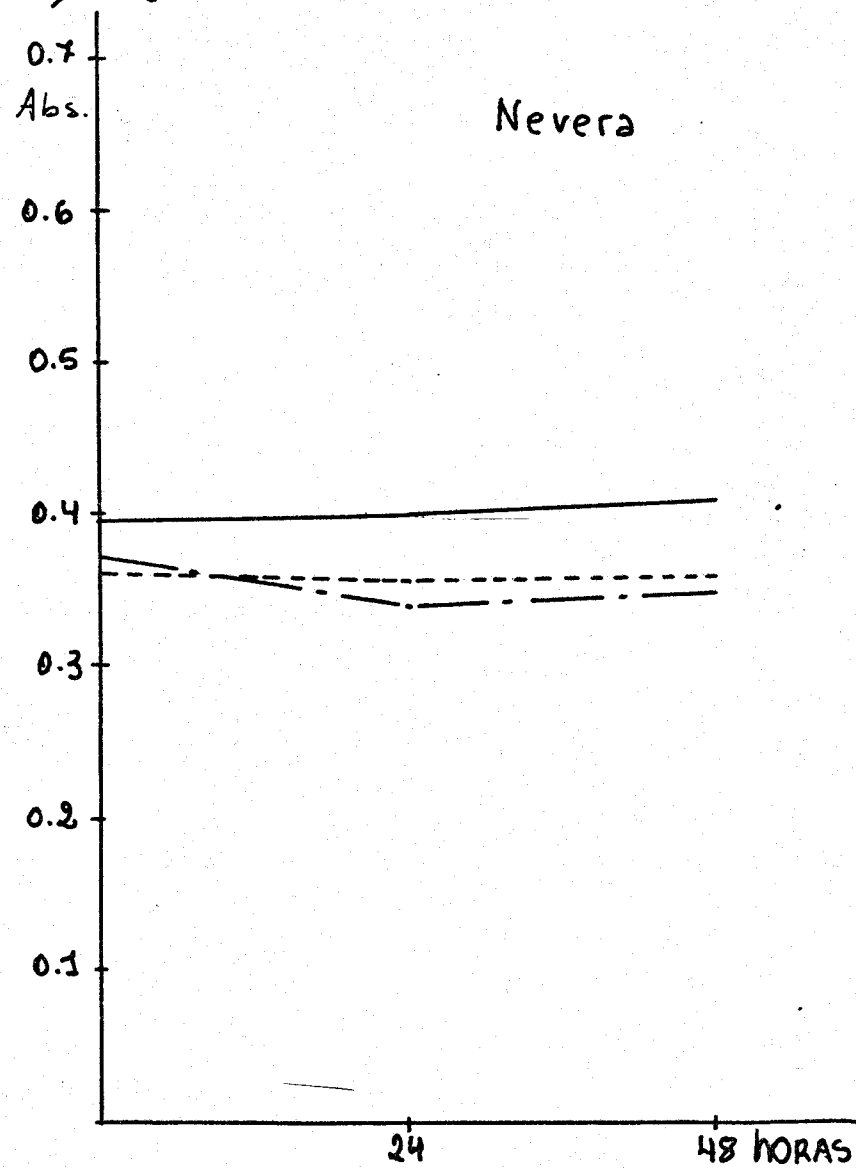
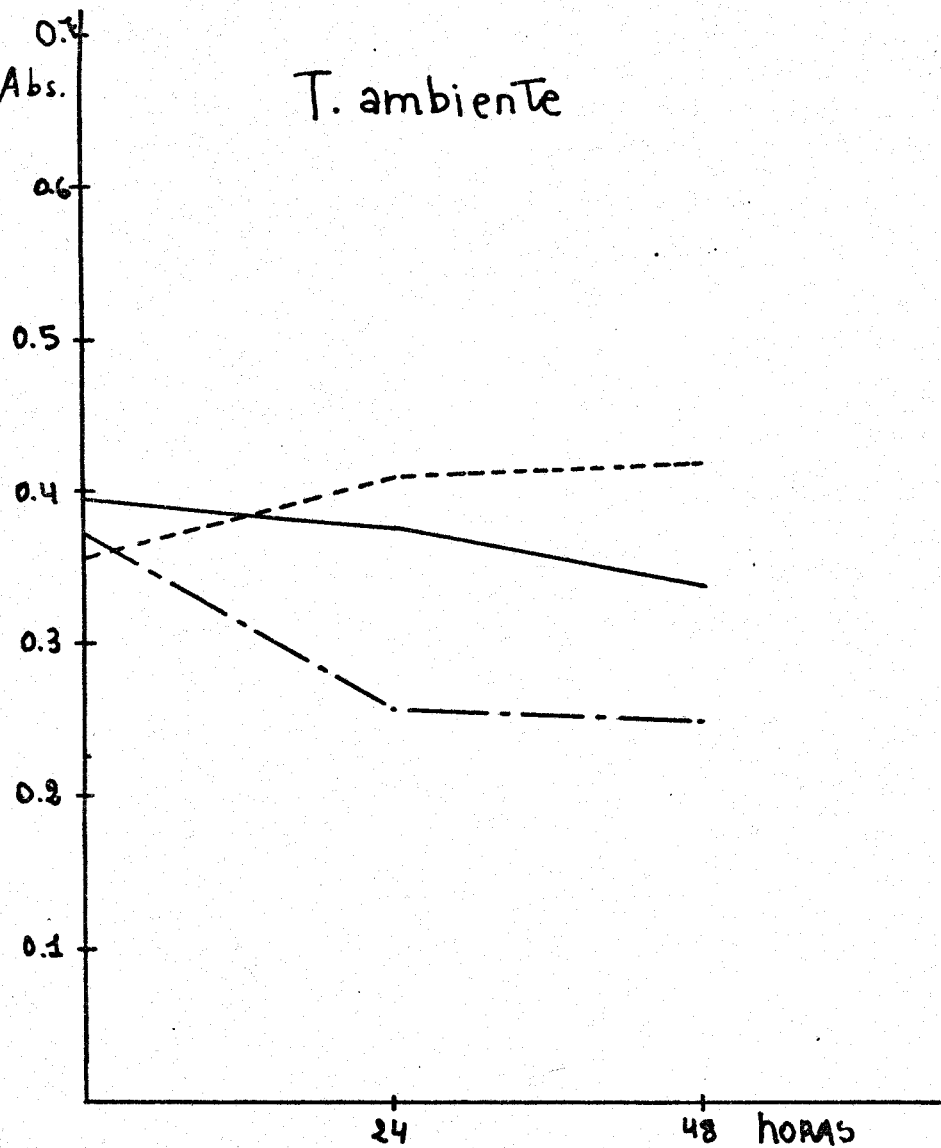
CoA + Penicilina / glucosalino



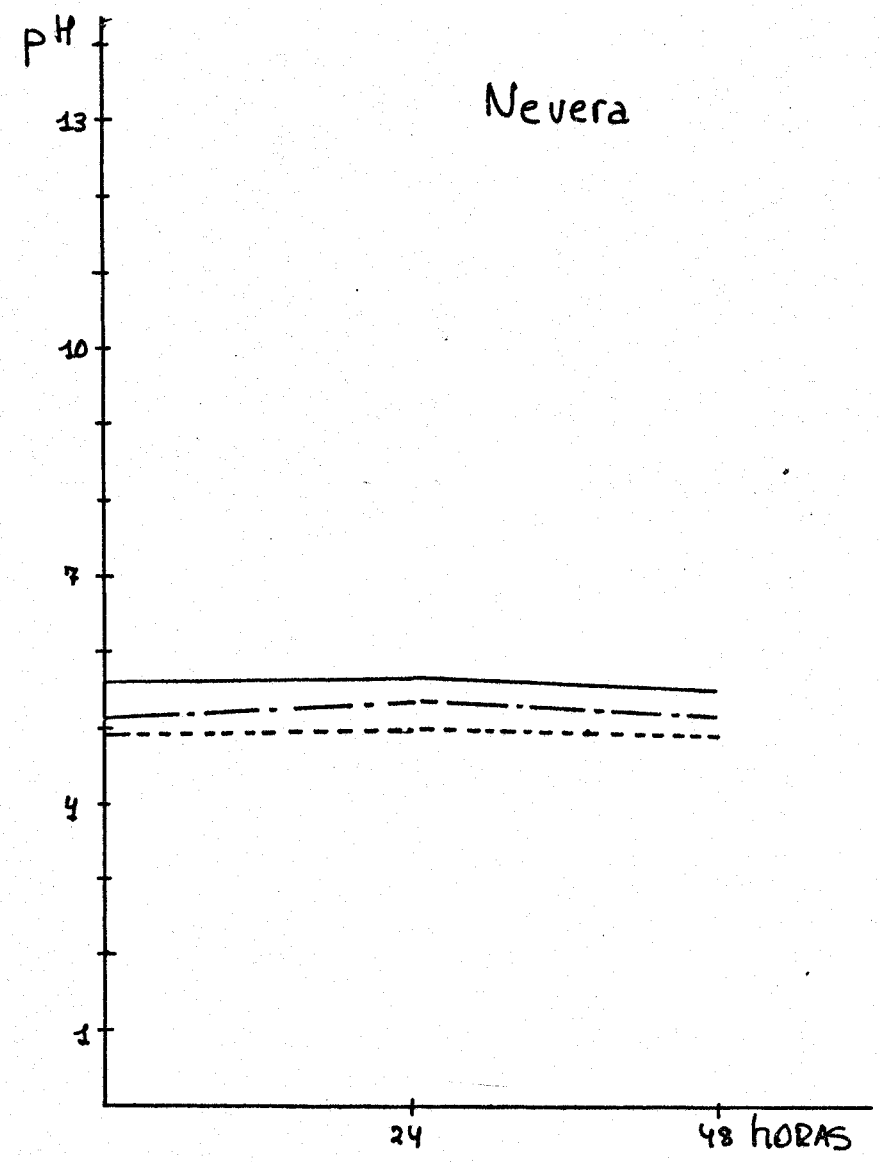
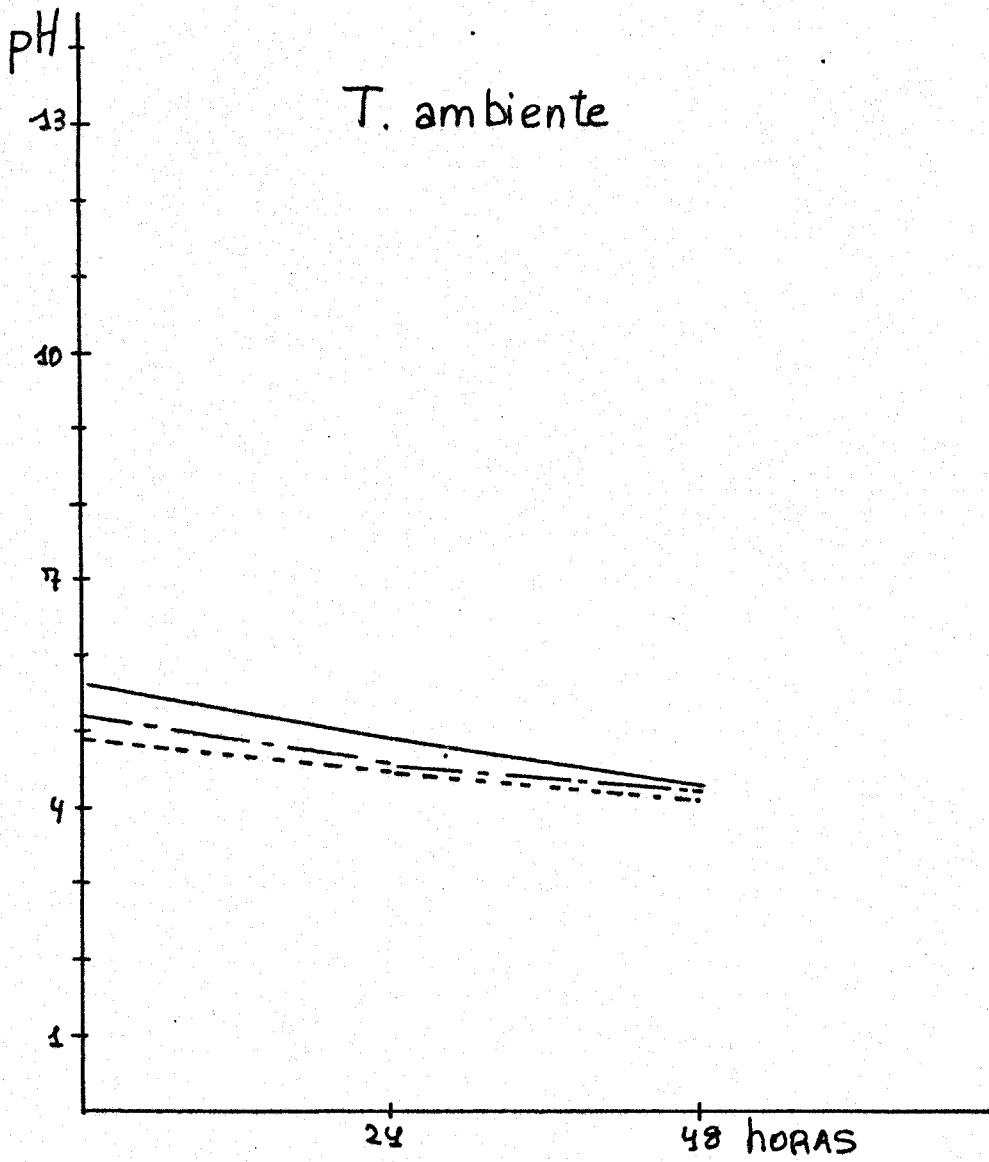
CoA + Penicilina / glucosalino



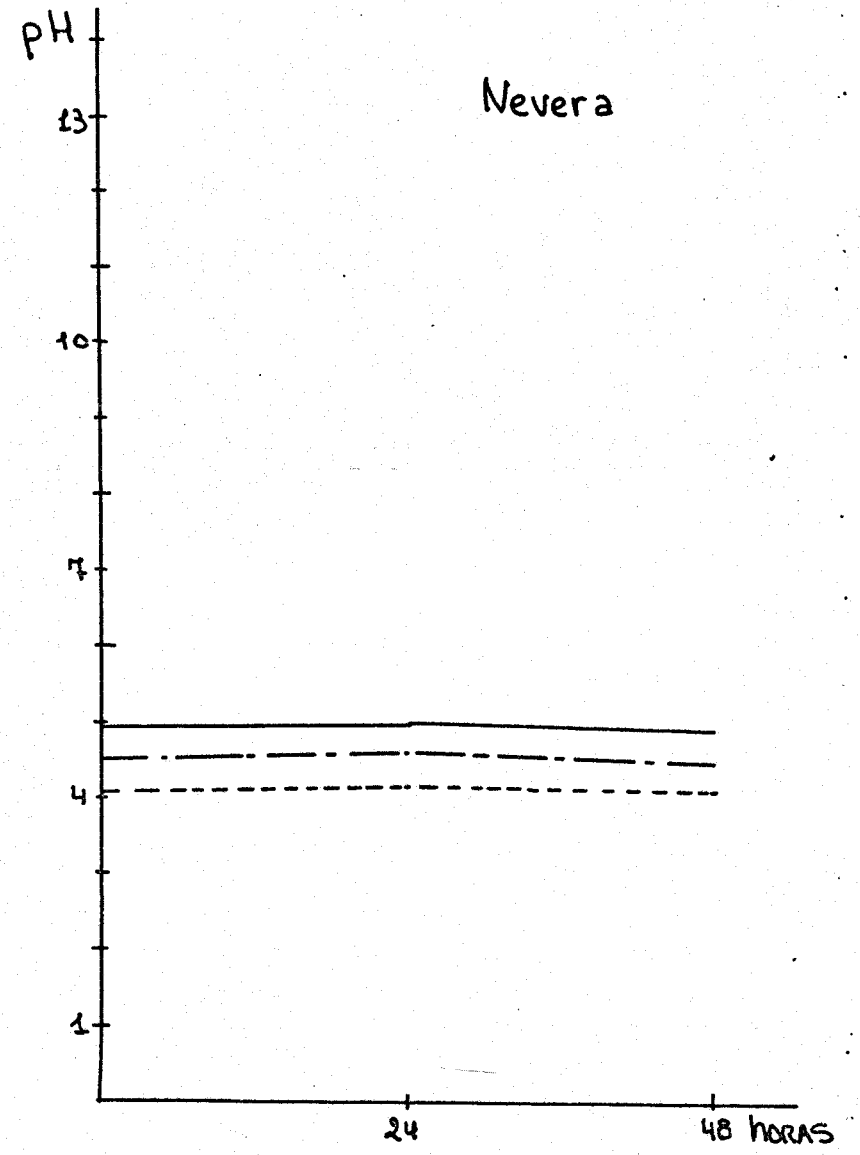
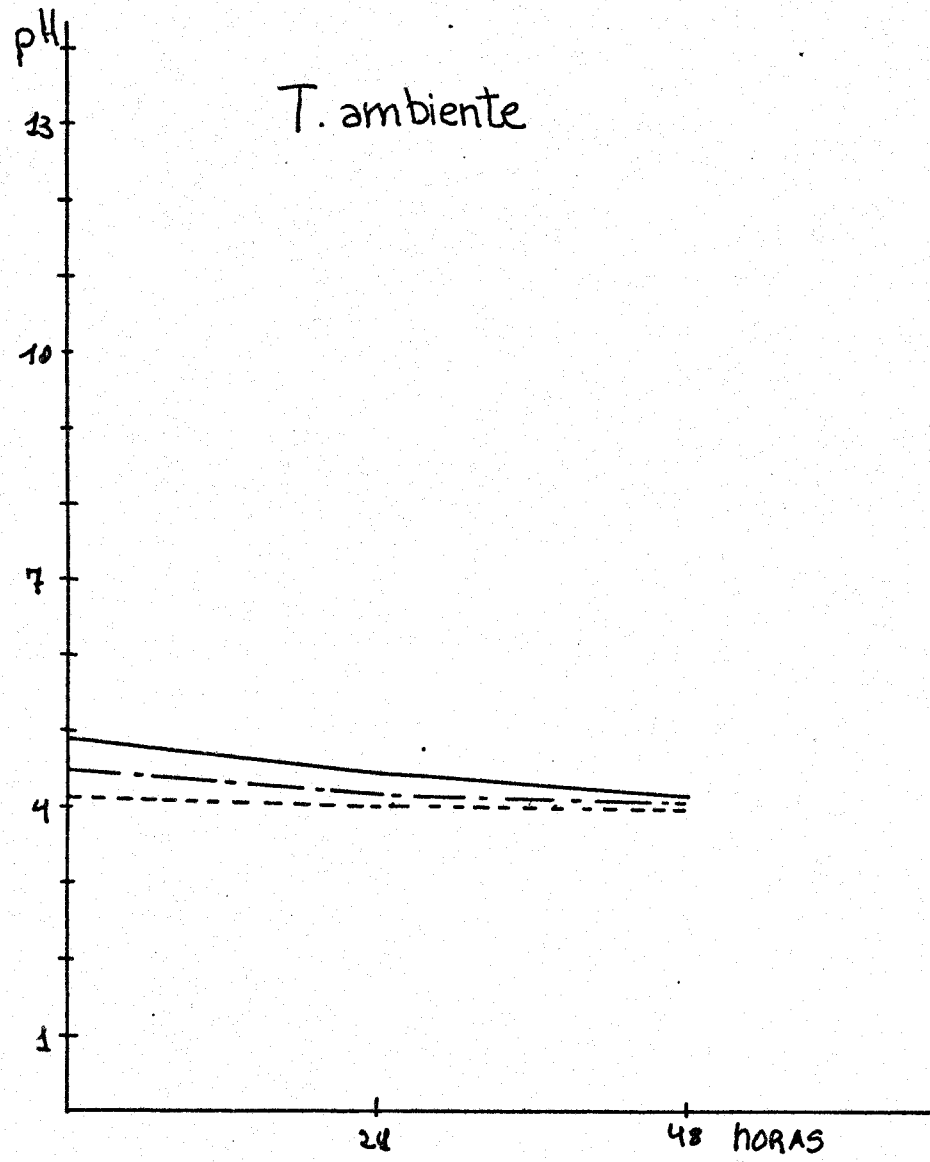
CoA + Penicilina / Glucosado



CoA + Penicilina / glucosado



CoA + Penicilina / levulosa



CONCLUSIONES

- 1.- Las diferentes diluciones de CoA en los distintos sueros presentan absorciones que no se corresponden proporcionalmente con sus concentraciones.
- 2.- Las absorciones que presentan las diferentes diluciones de penicilina G en los distintos sueros son proporcionales a sus respectivas concentraciones.
- 3.- El comportamiento seguido por el CoA, la Penicilina G y la mezcla CoA con Penicilina G en suero glucosalino y glucosado es muy semejante.
- 4.- No es aconsejable desde el punto de vista terapéutico usar suero de levulosa para vehicular CoA o Penicilina G o la mezcla de ambos, debido a la alta concentración (10 % en levulosa) y bajo pH de este suero.
- 5.- En la práctica hospitalaria es factible la mezcla CoA con Penicilina G en suero glucosalino y glucosado siempre que vaya a ser de uso inmediato; de no ser así, debe conservarse en nevera.
- 6.- En general, se puede afirmar que la inestabilidad de la penicilina G y el CoA y el posible riesgo de interacción entre ellos aumenta con la concentración a que se empleen, con el tiempo que tardan en usarse y con la temperatura a que se mantengan; el aumento de estos tres factores favorece la inestabilidad.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Farmadata, S.A.: Guia de medicamentos, Madrid, 1977
- 2.- Del Pozo, A.: Farmacia Galénica Especial, Barcelona, 1978
- 3.- ALTER, S.A.: Aluzime Coenzima A. Clinica y terapéutica.
- 4.- Sols, A.: Coenzimas en terapéutica: mitos, fraudes y realidades. Información terapéutica de la Seguridad Social 2 nº8, Agosto 1978
- 5.-ALTER, S.A.: Coenzimas, su importancia en terapéutica.
- 6.- MARTINDALE.: The Extra Pharmacopoeia, 27th edic., The Pharmaceutical press, London, 1978
- 7.- Garrod, L.P., Lambert, H.P. and O' Grady, F.: Antibiotic and Chemotherapy. 4th Ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1973
- 8.- White, A.L. Antibiotics. In Wilson, C.O., Gisvold, O. and Doerge, R.F. Textbook of organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. 6th Ed. J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1971, 343
- 9.- Goldstein, A. New England J. Med., 1949, 240, 98, 137, 180
- 10.- Walter, A.M., Heilmeyer, L.: Antibiotika Fibel. Ed. Thieme Verlag, Stuttgart, 1965
- 11.- Carter, W., Mc Carty, R.: Ann inter Med S. 11087, 1966
- 12.- Fekety, F.R.: Farmacología para médicos. 1:2, 1968
- 13.- Pianeles, J., Jaritonova, A.: Efectos nocivos consecutivos al empleo de antibióticos en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Ed. Propeso, Moscú

- 14.- Huberman, E.D., Torino, M.L., Roman, N., Manguel, M.:
Dia méd 4:1041, 1972
- 15.- Isler, H., Karabadsakian, A.: Acta allerg 1:247, 1948
- 16.- Mc Ginnis, M.H., Goldfinger, D.: Méd argent 12:12, 1972
- 17.- Welch, H.: Principios y prácticas de la terapia anti-
biótica. Medical Encyclopedia Inc, New York, 1955
- 18.- Bergoglio, R.M.: Antibióticos. Ed. Panamericana,
Buenos Aires, 1973
- 19.- Publicaciones del consejo general de Colegios Oficiales
de Farmacéuticos.: Interacciones de los medicamentos.
Madrid, 1977
- 20.- Suñé, J.M.: Incompatibilidades. Administración endovenosa
de soluciones complejas de gran volumen. Med. Las Palmas
4 Septiembre-October 10-11, 1973
- 21.- Jones, C., King, Ph.D.: Guide to parenteral admixture.
Cutter Laboratories. St Louis Missouri, 1970
- 22.- Viars, P. et Seebador, J.: Les interferences medicamen-
teuses. Ed. Arnette, Paris, 1973
- 23.- Rapp, R.P., Grant, K. and Piccoro, J.J.: Clinical Pharma-
cy. 10 nº4, Abril 1976