

Estabilidad de pantoprazol en unidades para nutrición parenteral

E. Valverde Molina, V. González Muñiz, J. Gómez-Maldonado e I. Muñoz Castillo

Servicio de Farmacia. Hospital Carlos Haya. Málaga. España.

Resumen

Introducción: El pantoprazol es una base débil ($pK_a \approx 4$) y su estabilidad en solución acuosa es dependiente del pH. Teniendo en cuenta que el pH de las unidades de nutrición parenteral (UNP) puede oscilar entre 6,0 y 6,5, y puesto que pantoprazol parece ser el inhibidor de la bomba de protones más estable a pH ácido, se evaluó la posibilidad de adicionarlo a las UNP con objeto de facilitar su administración a los pacientes.

Métodos: Se determinó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, del inglés *high performance liquid chromatographic*) la riqueza de pantoprazol en una UNP a diferentes intervalos de tiempo.

Resultados: La determinación cromatográfica de las concentraciones de pantoprazol reflejó un rápido y progresivo envejecimiento de la muestra. Pasadas 24 h la cantidad de fármaco detectado en la UNP es inferior al 50% del total adicionado.

Conclusiones: A la vista de estos resultados se desaconseja este vehículo para la administración de pantoprazol, ya que puede poner en riesgo la seguridad de los pacientes al infradosificar la medicación que requieren y exponerlos a los posibles efectos desconocidos de los diferentes productos de degradación del fármaco.

Palabras clave: Estabilidad fisicoquímica. HPLC. Pantoprazol. Nutrición parenteral.

Stability of pantoprazole in parenteral nutrition units

Introduction: Pantoprazole is a weak base ($pK_a \approx 4$) with its stability in aqueous solution dependent on pH. Keeping in mind that the pH of the parenteral nutrition units (PNU) can range between 6.0 and 6.5 and since pantoprazole seems to be the most stable proton pump inhibitor (PPI) for pH acid, we want to assess the possibility of

adding it to PNU with the aim of simplifying its administration to patients.

Methods: Using high performance liquid chromatographic (HPLC) to measure pantoprazole content in PNU at different time intervals.

Results: The chromatographic determination of pantoprazole concentration reflected a rapid and progressive aging of the sample. After 24 h the quantity of drug detected in the PNU was below 50% of the total added.

Conclusions: In view of these results, we therefore do not suggest this as a suitable vehicle for pantoprazole administration as it could put patients at risk of being under-dosed and therefore exposing them to potential unknown side effects of the different drug degradation products.

Key words: Drug stability. HPLC. Pantoprazole. Parenteral nutrition.

INTRODUCCIÓN

El pantoprazol, uno de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) más utilizado, es una base débil ($pK_a \sim 4$) y su estabilidad en solución acuosa es dependiente del pH. Su hidrólisis se incrementa con el descenso de pH, variando su vida media de degradación a temperatura ambiente entre unos minutos a pH 1,0-2,0¹ y 220 h a pH 7,8², siendo su estabilidad óptima a pH 9.

Todos los bencimidazoles usados como IBP son inestables en medios ácidos, pero trabajos previos han demostrado diferencias significativas en el tiempo de degradación de las diferentes moléculas en función del pH en que se encuentran. El pantoprazol es el IBP menos sensible al pH ácido³. Teniendo en cuenta que el pH de las unidades de nutrición parenteral (UNP) puede oscilar entre 6,0-6,5, se planteó evaluar la posibilidad de adicionarlo a éstas.

El pantoprazol es un fármaco ampliamente utilizado en el medio hospitalario. Es frecuente en este ámbito la presencia de pacientes con un importante aporte de fluidoterapia debida a la gran cantidad de medicación intravenosa que requieren. La reducción de los volúmenes de perfusión en pacientes que precisan

Correspondencia: Esteban Valverde Molina.
Servicio de Farmacia. Hospital Carlos Haya.
Camino de Antequera, s/n. 29011 Málaga. España.
Correo electrónico: esteban.valverde.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido: 08-01-08

Aceptado: 16-09-08

un aporte de líquidos restringido es de gran ayuda para los clínicos. Una práctica habitual para disminuir este aporte de líquidos es la adición de fármacos a las UNP con lo que, además, se produce una disminución de los puntos de inyección.

Tras hacer una revisión bibliográfica se han encontrado estudios de estabilidad de IBP en múltiples soluciones⁴⁻⁶ pero ninguno que haga referencia a su estabilidad en las UNP.

MÉTODOS

Preparación de la unidad de nutrición parenteral

La UNP utilizada fue de tipo estándar (tabla 1) elaborada según el procedimiento protocolizado.

Preparación de la muestra

Para la preparación de la muestra se utilizaron viales de 40 mg de pantoprazol sódico en polvo liofilizado para soluciones inyectables (Anagastra®, Altana Pharma AG). Cada vial se reconstituyó con 10 ml de la solución de la UNP y se agitó en vortex; posteriormente, y mediante jeringa, se añadió al envase de 3 l de UNP y se obtuvo una concentración final de 13,3 µg/ml. Se fijó un intervalo de tiempo de muestreo de 3, 6, 9, 12, 24 y 48 h. Las UNP se mantuvieron a temperatura ambiente y protegidas de la luz. El pH de la UNP se determinó antes de la adición del pantoprazol y a las 0, 24 y 48 h posteriores a su adición. Las muestras se prepararon de modo aséptico, aunque no se evaluó la esterilidad.

Preparación de la curva de calibración y del estándar interno

Se preparó una solución de estándar interno (EI), con propilparaben (Farmaquímica Sur SL), a una concentración final de 0,2 mg/ml en agua grado HPLC (Merck S.A.) y se determinó su estabilidad durante al menos 1 semana a temperatura ambiente (coeficiente de variación de 3,47%). Una alícuota de EI (20 µg/ml)

se inyectó a cada intervalo de tiempo sin cambios en la apariencia del pico ni aparición de picos extraños.

La solución estándar se preparó con una concentración de pantoprazol de 160 µg/ml, para ello se disolvió el preparado de polvo liofilizado comercial de pantoprazol sódico para solución inyectable en 250 ml de UNP. Al igual que ocurrió a otros autores⁵, el pantoprazol puro no pudo ser obtenido por el fabricante para su uso como estándar de referencia, así que el producto comercial para inyectables “Anagastra®”, se usó para preparar los estándares. Se prepararon 5 calibradores diluyendo la solución estándar de pantoprazol con la solución contenida en la UNP a las concentraciones de 2, 5, 10, 15 y 30 µg/ml. Tanto la solución estándar de propilparaben así como la solución estándar de pantoprazol se evaluaron a diario en los intervalos de muestreo.

Análisis de las muestras por cromatografía líquida de alta resolución

Para la realización de las determinaciones de pantoprazol por HPLC se utilizó el método original utilizado por Dentinger et al⁵, con ligeras modificaciones adaptadas por Johnson⁴. Se utilizó un equipo de HPLC Waters Corporation 1525, bomba binaria, y detector VIS-UV W 2487. Para la adquisición y el procesamiento de los datos se utilizó el software Breeze (Waters Corporation). Las condiciones cromatográficas utilizadas incluían la columna en fase reversa Symetry 300™ C₁₈ 3,3 µm 4,6 × 150 mm usada a temperatura ambiente y una longitud de onda de 280 nm. La fase móvil consistía en una proporción del 40% (v/v) de acetonitrilo grado HPLC (Merck SA) en tampón fosfato 50 mM (pH 7) (Merck S.A. Lot 4871). El tampón fosfato se preparó con agua grado HPLC y se filtró a través de membranas de filtro de 0,2 µm (Millex® GS. Millipore). La fase móvil se desgasificó con helio, y la tasa de flujo se fijó a 1 ml/min. El volumen final de inyección fue de 30 µl y se realizaron las determinaciones por duplicado. Para la integración de los cromatogramas, los tiempos de retención para el pantoprazol y el EI se fijaron tras la reevaluación del método a 3,5 y 5,7 min, respectivamente.

Análisis de las muestras

Para cada analítica se tomaron por duplicado 500 µl de la UNP con pantoprazol añadido y se pasó a un tubo de centrifugado; posteriormente se añadieron 100 µl de solución de EI (0,2 mg/ml) y 400 µl de acetonitrilo. Se agitó durante 20 s en vortex y se centrifugó durante 10 min a 10.000 rpm y a temperatura ambiente. Se recogió el sobrenadante en tubo de centrifugado y 100 µl se pasaron a microviales para su posterior análisis por HPLC.

Análisis de datos

La estabilidad del pantoprazol se determinó mediante la evaluación de la concentración en cada intervalo de tiempo.

Tabla 1. Composición cuantitativa de la nutrición parenteral

Aminoácidos	84 g
Nitrógeno	13,5 g
Glucosa	250 g
Sodio	85 mEq
Potasio	60 mEq
Cloruros	90 mEq
Acetatos	165 mEq
Fosfatos	13 mMol
Calcio	15 mEq
Magnesio	15 mEq
Volumen final	2.355 ml

Tabla 2. Datos de concentración de pantoprazol en la unidad de nutrición parenteral a los intervalos de tiempo del ensayo

Tiempo (h)	Concentración pantoprazol ($\mu\text{g/ml}$) \pm DE
Teórica	13,30
0	12,80 \pm 0,15
3	11,60 \pm 0,45
6	10,59 \pm 0,67
9	9,93 \pm 0,33
12	9,77 \pm 0,06
24	5,68 \pm 0,27
48	2,70 \pm 0,05

DE: desviación estándar.

RESULTADOS

La determinación cromatográfica de las concentraciones de pantoprazol en los diferentes tiempos de muestreo (tabla 2) refleja un envejecimiento de la muestra (disminución de pantoprazol con el tiempo). Esta pérdida de actividad está relacionada con la disminución del contenido de pantoprazol. Menos del 80% del pantoprazol adicionado podía detectarse en la UNP pasadas 6 h y su concentración se había reducido por debajo del 50% a las 24 h.

Con objeto de conocer si la adición del fármaco podría desestabilizar la mezcla, se realizaron medidas del pH de la UNP de forma simultánea a la determinación cromatográfica de pantoprazol. No se detectaron modificaciones significativas en la evolución del pH de la UNP a lo largo del tiempo y se estableció una media de pH de 6,11 (6,16-6,06). Sin embargo, sí se observaron cambios en el color de las UNP ensayadas, que a las 12 h adquirieron una coloración amarillenta que se hizo más intensa pasadas 24 h.

DISCUSIÓN

Este estudio se ha diseñado para determinar la estabilidad, y por tanto la adecuación de la inclusión de pantoprazol en las mezclas de nutrición parenteral que se preparan a diario en los hospitales. Demostrar la estabilidad del pantoprazol en las mezclas de nutrición parenteral proporciona a los servicios médicos un nuevo sistema de administración, y por tanto incrementa las alternativas terapéuticas disponibles. Esta nueva forma de administración podría traer grandes ventajas tanto clínicas como de seguridad de los pacientes.

En la elaboración del estudio se seleccionó una UNP estándar sin lípidos para facilitar el análisis. Aunque se pueda considerar una limitación, la estabilidad del pantoprazol depende del pH de la mezcla. La inclusión de la mezcla lipídica no afecta, a priori, al pH de la mezcla, por lo que se puede asumir que la estabilidad del pantoprazol en la UNP es similar tanto en presencia como en ausencia de lípidos.

Para el abordaje de las determinaciones de pantoprazol se seleccionó el método HPLC debido a su eficacia, sensibilidad y repetibilidad. La elección de los tiempos de muestreo para la realización de las medidas se realizó teniendo en cuenta que transcurren aproximadamente 6 h desde que finaliza la elaboración de la nutrición parenteral y el momento en que comienza a administrarse al paciente. Del mismo modo, y dado que las mezclas de nutrición parenteral se perfunden en un período inferior a 48 h, por lo general no superior a 24 h, se decidió establecer las 48 h como límite superior de tiempo y las 24 h como tiempo crítico de estabilidad.

Se observó la aparición de una coloración amarilla en las UNP ensayadas que, a la vista de los datos obtenidos, parece estar relacionada con la aparición de productos de degradación de pantoprazol. Sin embargo, Johnson⁴ concluye en su trabajo que la aparición de una tonalidad amarilla en las soluciones de pantoprazol no está relacionada con un descenso inaceptable de la concentración de la molécula. A la vista de estos resultados, aparentemente contradictorios, sería necesario elaborar nuevos estudios que correlacionen la variación en la tonalidad de la solución de pantoprazol y su porcentaje de degradación.

El pantoprazol es uno de los IBP más estable a los cambios de pH, sin embargo, se produce una pérdida de actividad muy rápida en las UNP y su concentración cae por debajo de mínimos tolerables a las pocas horas de su adición y se reduce a concentraciones menores del 50% a las 24 h. En función de estos resultados se desaconseja este vehículo para la administración de pantoprazol, ya que no genera ningún beneficio a los pacientes sino que, además, puede poner en riesgo su seguridad al infradosificar la medicación que requieren y exponerlos a los posibles efectos desconocidos de los diferentes productos de degradación del fármaco.

Estos resultados obtenidos estimulan a los servicios de farmacia a divulgar el riesgo de la adición de fármacos no estudiados en soluciones parenterales, así como a fomentar la investigación de estabilidad de otros compuestos con la finalidad de asegurar la correcta dosificación y minimizar los posibles peligros derivados del uso inadecuado de fármacos.

Bibliografía

1. Ferron GM, Ku S, Abell M, Dnruh M, Getsy J, Mayer PR, et al. Oral bioavailability of pantoprazole suspended in sodium bicarbonate solution. *Am J Health-Syst Pharm.* 2003;60:1324-9.
2. Protonix (pantoprazole) delayed-release tablets, package insert Philadelphia: Wyeth Laboratories; 2000.
3. Kromer W, Krüger D, Huber R, Hartmann M, Steinijans VW. Differences in pH-dependent activation ratios of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. *Pharmacology.* 1998;56:57-70.
4. Johnson CE. Stability of pantoprazole in 0.9% sodium chloride injection in polypropylene syringes. *Am J Health-Syst Pharm.* 2005;62:2410-2.
5. Dentinger PJ, Swenson CF, Anaizi NH. Stability of pantoprazole in an extemporaneously compounded oral liquid. *Am J Health-Syst Pharm.* 2002;59:953-6.
6. Ekpe A, Jacobsen T. Effect of various salts on the stability of lansoprazole, omeprazole, and pantoprazole as determined by high-performance liquid chromatography. *Drug Dev Ind Pharm.* 1999;25:1057-65.