

ORIGINALES

Estudio de la estabilidad de tiaprida en disolución para administración en perfusión intravenosa continua

F. Mendoza-Otero^{1*}, J. A. Gómez Vidal², N. Vila-Clérigues¹,
M. Muros-Ortega¹, O. García-Molina¹, A. De La Rubia Nieto¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España.

²Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Granada, España.

Resumen

Objetivo: La tiaprida es una benzamida sustituida clasificada como neuroléptica atípica. Ante la ausencia de datos publicados sobre su estabilidad en disolución para administración en perfusión continua intravenosa, este estudio analiza la estabilidad de la tiaprida en diferentes soluciones para infusión intravenosa, a diferentes concentraciones y durante 48 horas.

Método: Se prepararon muestras de tiaprida por triplicado en cloruro sódico al 0,9% y en glucosa al 5% a concentraciones de 1 y 2 mg/mL. Estas muestras se conservaron en recipientes de cristal sin fotoprotección, a temperatura ambiente (25 ± 2°C). Los tiempos de muestreo a las 0, 1, 3, 6, 12, 24 y 48 horas incluyeron inspección visual y determinación del pH. Se cuantificó la concentración de tiaprida en las muestras mediante cromatografía líquida de alta eficacia acoplada a espectrometría de masas. A los valores de concentración a tiempo 0 se les asignó el valor de referencia del 100%. Se consideraron estables aquellas muestras con concentración de tiaprida superior al 90% de la inicial.

Resultados: No se observaron cambios visibles en las muestras analizadas. El valor del pH varió en un rango de entre 0,1 y 0,4 unidades. A las 48 horas, la concentración remanente en cloruro sódico a 1 y 2 mg/mL fue 93,8% y 91,6%, respectivamente. En glucosa al 5%, a 1 y 2 mg/mL fue 96,8% y 94,1%, respectivamente.

Conclusión: Las disoluciones de tiaprida en cloruro sódico al 0,9% y en glucosa al 5%, a concentraciones de 1 y 2 mg/mL, en recipientes de cristal sin fotoprotección, a temperatura ambiente, son estables física y químicamente durante 48 horas.

PALABRAS CLAVE

Tiaprida; Estudio de estabilidad; Cromatografía líquida de alta eficacia; Espectrometría de masas

Assessment of a Tiapride solution for its administration through continuous intravenous perfusion

Abstract

Objectives: Tiapride is a substituted benzamide classified as an atypical neuroleptic. To our knowledge, there are no published data on its stability prepared as a continuous intravenous infusion. The current study analysed its stability in two different infusion solutions and concentrations over 48 hours.

Method: Triplicate samples of tiapride were prepared in 0.9% sodium chloride and in 5% dextrose solutions at final concentrations of 1 and 2 mg/ml. Samples were collected in glass bottles without photoprotection and at room temperature (25 ± 2°C). Sampling times at 0, 1, 3, 6, 12, 24 and 48 hours included a visual inspection for colour changes and appearance of precipitation as well as pH determination. Tiapride was quantified at selected times by mass spectrometry using high-performance liquid chromatography. Concentration values in the samples corresponding to 0 hours were given a reference value of 100%. Concentrations in subsequent samples greater than 90% were considered stable.

Results: No colour change or precipitation was observed during the study period. pH values ranged between 0.1 and 0.4 units. At 48 hours, the concentration of remaining tiapride in sodium chloride 1 mg/ml and 2 mg/ml was 93.8% and 91.6%, respectively. That in 5% dextrose 1 mg/ml and 2 mg/ml was 96.8% and 94.1%, respectively.

Conclusion: Dilutions of tiapride in 0.9% sodium chloride and in 5% dextrose solution, at concentrations of 1 mg/ml and 2 mg/ml, in glass bottles and at room temperature were stable both physically and chemically during 48 hours.

KEYWORDS

Tiapride; Stability study; High performance liquid chromatography; Mass spectrometry

Farm Hosp. 2013;37(1):10-14

Farm Hosp. 2013;37(1):10-14

☆ Resultados parciales de este trabajo fueron presentados en formato póster en el 15th Annual Congress of European Association of Hospital Pharmacists, celebrado en Niza en Marzo de 2010.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: franmendoza256@gmail.com/francisco.mendoza2@car.m.es (Francisco Mendoza Otero).

Introducción

La tiaprida es un antipsicótico perteneciente a la familia de las benzamidas sustituidas y se cree que ejerce su acción antipsicótica mediante el bloqueo selectivo de los receptores centrales de dopamina D₂. En España, está indicada para el tratamiento de trastornos conductuales en pacientes psicóticos, desintoxicación alcohólica, disquinesia espontánea o tardía y otros trastornos del movimiento, como la Corea de Huntington¹.

La presentación comercializada en España para administración parenteral (Tiaprizal®) es en ampollas de 2 mL, con una concentración de 50 mg/mL en cloruro sódico al 0,9% (suero fisiológico, SF) y agua. Para administración oral disponemos de comprimidos de 100 mg y de una formulación en gotas a 12 mg/mL.

Según la ficha técnica del medicamento, debe administrarse mediante inyecciones por vía parenteral, a intervalos de 4-6 horas¹. Sin embargo, en nuestro hospital es frecuente su administración en infusión continua de 24 horas, diluida en SF o en G5%, a concentraciones comprendidas en el intervalo de 1 a 2 mg/mL. Tras una exhaustiva búsqueda en diferentes fuentes bibliográficas²⁻⁶ y en Pubmed (sin límites para el tiempo e idioma, empleando los términos «Tiaprida»[Mesh] AND «Pharmaceutical Solutions»[Mesh] y «Tiapride»[Mesh] AND «Drug Stability»[Mesh]) no pudimos encontrar datos publicados sobre la estabilidad de tiaprida en disolución.

El objetivo del presente estudio es determinar la estabilidad en disolución de tiaprida para conocer si puede ser administrada en infusión continua intravenosa durante un período de hasta 48 horas, diluida en SF o en Glucosa al 5% en agua (G5), en un rango de concentraciones de 1 a 2 mg/mL, a temperatura ambiente (25 ± 2°C) y empleando para ello frascos de vidrio sin fotoprotección. El envase de vidrio es el empleado habitualmente en nuestro hospital para la administración en perfusión continua de este medicamento.

Material y Método

Material

Se cuantificó la tiaprida mediante cromatografía líquida de alta eficacia (CLAE; en inglés, HPLC) acoplada a espectrometría de masas (EM, MS), es decir, se empleó la técnica LC/MS. El equipo incluyó una bomba binaria con desgasificador Agilent Technologies 1200 series G1379B, con inyector manual G1328B con loop con capacidad para 20 µL. La jeringa empleada en la inyección era de 50 µL SGE (lote: G09-C7186).

El detector del espectrómetro de masas era Agilent Technologies 6110 Quadrupole LC/MS de tipo cuadrupolo simple, con fuente de ionización por electrospray (ESI). Las medidas se llevaron a cabo en modo *selected ion monitoring* (SIM) con m/z de 195. La temperatura de la fuente era de

110°C, la de solvatación de 350°C, el voltaje del capilar de 3000V y el flujo de N₂ de solvatación de 720 L/h.

La fase estacionaria empleada fue una columna Eclipse XDB-C18 con relleno de partículas de 5 µm y con unas dimensiones de 150×4,6 mm. Para la fase móvil, se eluyó de modo isocrático ácido fórmico al 0,1% (Scharlau, lote 92486, AC10851000) en agua destilada Milli-Q System Síntesis AW con filtro Millipore Millipack Express (lote F8PN30171) y Acetonitrilo (ACN) (Scharlau, lote 96211, ACO3312500) en proporción 85:15, respectivamente. Todos estos diluyentes eran de grado HPLC. El flujo de elución fue de 0,8 mL/min.

Para llevar a cabo la validación del método cromatográfico y determinar la curva de calibración se empleó tiaprida hidrocloreto pura (Sanofi-aventis, lote 0805954). Para la preparación de las muestras se empleó Tiaprizal® ampollas (Sanofi-aventis, lote 9Y001) y frascos de vidrio tipo II de 100 mL de SF (Fisiológico Mein, lote IWJ02AX) y G5 (Glucosado 5% Mein, lote 19BE23WA).

Para la extracción de iones en las muestras con SF se emplearon columnas Bond Elut® (Varian, lote 0728008), metanol grado HPLC (Scharlau, lote 95286, ME03062500) y rotavapor Büchi R-200 acoplado a baño de agua Büchi B-480 con termostato a 30°C. Todas las muestras a analizar eran filtradas antes de su introducción en el inyector mediante filtro de celulosa con poro de 0,45 µm Minisart RC4 (Sartorius Stedim Biotech, lote 0810002 US).

Validación del método analítico

Para llevar a cabo la validación del método analítico se siguieron las directrices de la *ICH Topic Q 2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology*. Para calcular la curva de calibración se preparó una disolución madre de tiaprida a 50 µg/mL disolviendo 5 mg de tiaprida hidrocloreto en 100 mL de agua destilada. De esta disolución, se inyectaron por triplicado disoluciones patrón (1, 5, 10, 20 y 50 µg/mL) en el sistema cromatográfico durante 3 días consecutivos. En el rango de concentraciones comprendido entre 1 y 20 µg/mL, el método mostró una buena correlación lineal (estimada mediante análisis de regresión por mínimos cuadrados) que permitió determinaciones exactas y precisas. Para llevar a cabo la cuantificación posterior de tiaprida se diluyeron las muestras a concentraciones de 1 y 2 mg/mL aplicando un factor de dilución de X100.

Con el fin de asegurar que el método analítico mantenía sus propiedades de precisión y exactitud en todo momento, se realizaron validaciones intra e inter día. La determinación del límite de detección, así como del límite de cuantificación, se llevó a cabo mediante el método basado en la relación entre la desviación estándar de la respuesta y la pendiente de la recta de calibración.

Por último, para detectar un potencial «efecto de memoria» en el método, se efectuaron determinaciones sin el compuesto activo al inicio y al final de las sesiones de trabajo.

Procedimiento

Este estudio trata de reflejar las condiciones habituales bajo las que se preparan y administran las disoluciones de tiaprida en diferentes Unidades de Hospitalización de nuestro Hospital. Así, las disoluciones se prepararon empleando las presentaciones comerciales de tiaprida, SF y G5, y el intervalo de muestreo comprendió desde 0 hasta el doble del tiempo máximo habitual de perfusión, que suele ser de 24 horas.

Las disoluciones de tiaprida se prepararon a concentraciones de 1 mg/mL, mediante la adición de 2 mL de Tiaprizal® a 98 mL de SF o G5, y a 2 mg/mL con 4 mL de Tiaprizal® en 96 mL de SF o G5. La determinación de la concentración de tiaprida en todas las muestras se llevó a cabo por triplicado, manteniéndose sin fotoprotección y a temperatura ambiente ($25 \pm 2^\circ\text{C}$) durante todo el procedimiento.

La concentración de tiaprida se cuantificó a las 0, 1, 3, 6, 12, 24 y 48 horas de la preparación de la disolución. Asimismo, se llevaron a cabo inspecciones visuales para detectar cambios en el color o precipitados en todas las muestras, así como determinaciones de pH empleando un pHmetro Tritino con electrodo de membrana de vidrio Crison 52-03.

Debido al riesgo potencial de interferencias en el espectrógrafo de masas producidas por los iones sodio y cloro⁸, éstos fueron extraídos de las muestras de SF. Para ello, se empleó una técnica de desalación por cromatografía en fase reversa, utilizando una columna Bond Elut Varian C18 ODS. Así, se impregnaba la columna con metanol (grado HPLC) y agua destilada antes de añadir 100 μL de la muestra. De este modo se retenía la tiaprida en la columna, debido a su naturaleza no polar, mientras que eluían los iones sodio y cloruro con lavados posteriores con agua destilada. A continuación, se acidificaba la columna con metanol y ácido fórmico al 0,1% para protonar la molécula de tiaprida y permitir su recuperación. Para llevar a cabo la cuantificación, se extraían los disolventes empleados me-

dante un rotavapor Büchi con baño de agua a 32°C . Por último, el precipitado obtenido se disolvía de nuevo con 900 μL de ácido fórmico al 0,1% y 100 μL de acetonitrilo tamponado con ácido fórmico al 0,1%.

Para comenzar la cromatografía, se diluían 100 μL de la disolución desalada o 10 μL de la muestra en G5 con 900 μL de ácido fórmico al 0,1%. Por último, esta disolución era filtrada mediante un filtro de celulosa de 0,45 μm (Minisart RC4), e inyectada en el loop del sistema analizador.

Resultados

En la tabla 1 se muestran los principales parámetros de calidad del método analítico obtenidos durante su validación.

La figura 1 muestra un cromatograma correspondiente a tiaprida en SF a una concentración de 10 $\mu\text{g/mL}$. El

Tabla 1. Principales parámetros de calidad del método analítico

Ecuación curva calibración	$y = 475218x + 541426$
Coefficiente de correlación (R^2)	0,9979
Exactitud / Er / Ea (IC 0.95)	95,06% / 0,49 $\mu\text{g/mL}$ / 4,94%
DE / CV	0,31 $\mu\text{g/mL}$ / 2,93%
Incertidumbre expandida	0,62 $\mu\text{g/mL}$ (NC 95%)
Sensibilidad analítica	$2,8 \times 10^7 \text{ mL}/\mu\text{g}$
LOD / LOQ	0,005 $\mu\text{g/mL}$ / 0,017 $\mu\text{g/mL}$
Intervalo de linealidad	0,017- 20 $\mu\text{g/mL}$
CV Intradía	2,71%
CV interdia	1,21%

Er/Ea: Error relativo/absoluto; IC: Intervalo de confianza; DE: Desviación Estándar; CV: Coeficiente de Variación; NC: Nivel de Confianza; LOD/LOQ: Límite de Detección/Cuantificación.

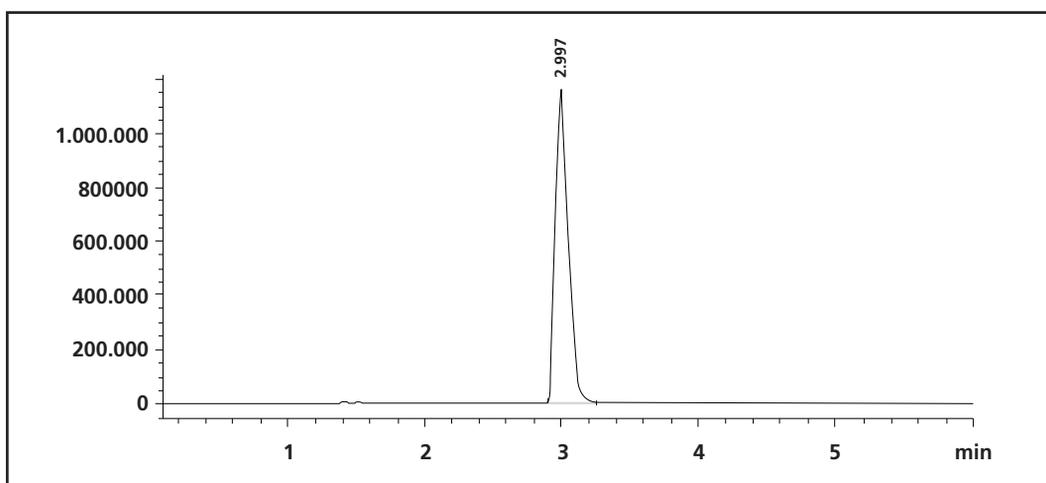


Figura 1. Cromatograma de tiaprida en Suero Fisiológico a concentración de 10 $\mu\text{g/mL}$.

tiempo de retención de su elución fue de 2,9 minutos, mientras que el tiempo total de elución para todas las muestras fue de 6 minutos.

La media de tiaprida remanente en todos los casos mostró variaciones inferiores al 10% de la concentración inicial durante el período estudiado. Las figuras 2 y 3 muestran la evolución de la concentración de tiaprida en el tiempo.

En las muestras analizadas no se apreciaron cambios de color ni presencia de precipitados, encontrándose una variación de pH comprendida en un rango de entre 0,1 y 0,4 unidades (figura 4).

Discusión

En la práctica clínica habitual, la tiaprida debería ser administrada mediante inyección parenteral con un intervalo de 4-6 horas. Sin embargo, en nuestro hospital es frecuente su administración en infusión continua de 24 horas. Nuestros resultados, utilizando una técnica altamente sensible y específica⁷ como la LC/MS, confirman su estabilidad en disolución durante un período de 48 horas. En consonancia a la bibliografía consultada^{3,8,9}, determinamos el criterio de estabilidad como la concentración de tiaprida remanente superior al 90% de la inicial.

Figura 2. Cambios en la concentración de tiaprida con respecto al tiempo. Disolución en SF, a concentraciones de 10 y 20 $\mu\text{g/mL}$. SF: Suero Fisiológico.

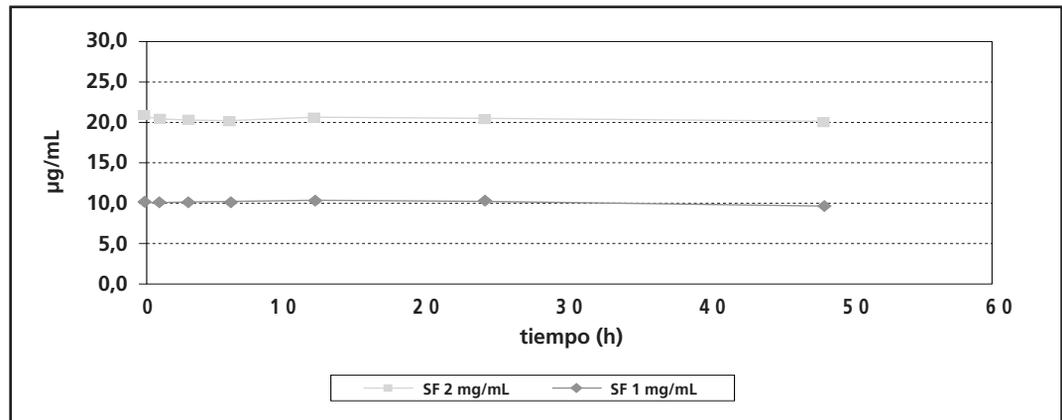


Figura 3. Cambios en la concentración de tiaprida con respecto al tiempo. Disolución en G5, a concentraciones de 10 y 20 $\mu\text{g/mL}$. G5: Glucosa 5%.

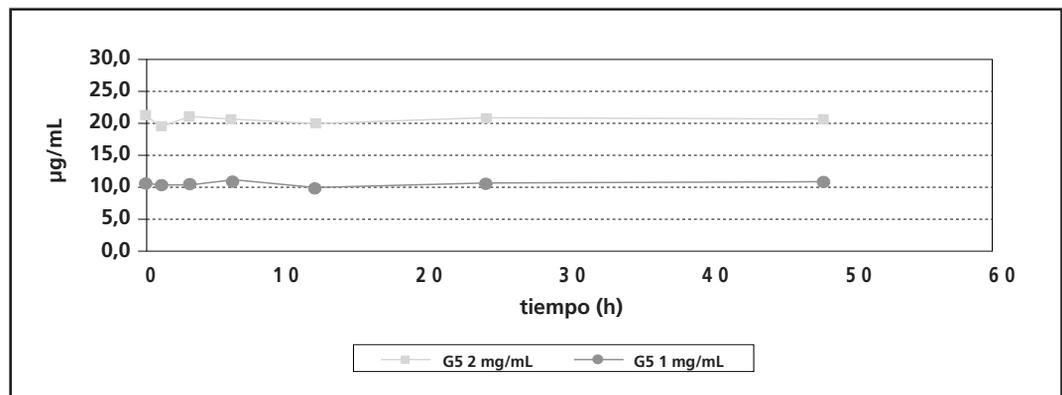
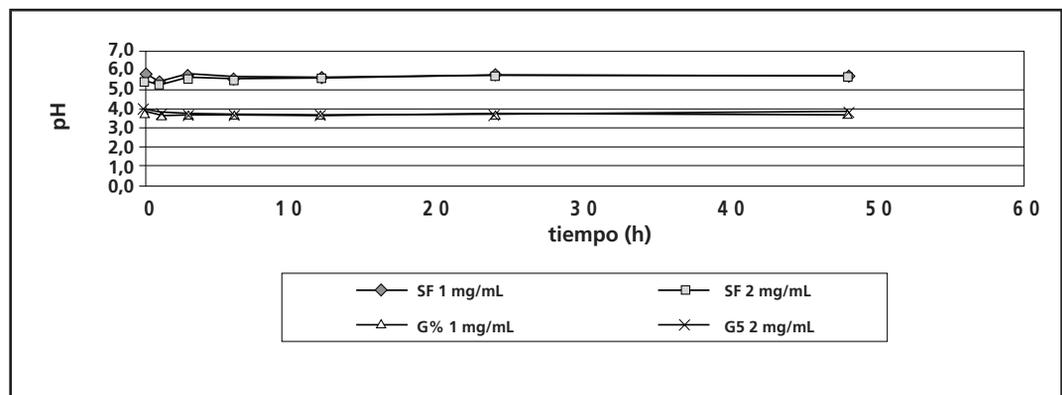


Figura 4. Evolución de las cifras de pH con respecto al tiempo. SF: Suero Fisiológico; G5: Glucosa 5%.



Anteriormente, se han descrito técnicas de detección y cuantificación de tiaprida mediante métodos instrumentales espectrofluorométricos y potenciométricos¹⁰⁻¹², pero sin estudio de estabilidad. Mediante el uso de la técnica LC/MS, hemos conseguido evitar el problema de la interferencia potencial por metabolitos de la tiaprida, una dificultad habitualmente asociada al empleo de cromatografía líquida con detección ultravioleta. De este modo, mediante la capacidad de esta técnica de separar los diferentes picos de acuerdo con la razón entre la masa y la carga eléctrica⁷, la técnica LC/MS proporciona un único pico para el producto puro, sin picos adicionales debidos a los posibles metabolitos generados.

Si bien es cierto que en el estudio de *Metwally et al*¹² se establecen cuáles son los productos de la degradación de este medicamento, estos metabolitos aparecen tras tratamientos de la tiaprida con un ácido mineral fuerte (HCl) y a concentración elevada (3 N). En cambio, nuestro trabajo determina la presencia de tiaprida en concentraciones superiores al 90% en condiciones fisiológicas, con lo que podríamos asumir que la disolución mantiene la eficacia inicial. Por otro lado, dada la elevada hidrofilia de los posibles metabolitos formados tras la hidrólisis de la tiaprida (un ácido débil y una amina primaria) es de esperar que, al originarse a concentraciones inferiores al 10% de la inicial (del orden de 0,1 mg/mL), sean fácilmente eliminados del organismo por vía renal. Por todo ello, podríamos asumir que su administración es segura para el paciente.

Así, el presente estudio presta soporte a la utilización clínica de tiaprida en perfusión continua intravenosa, práctica que pretende mantener estable la concentración plasmática del fármaco en el paciente.

En conclusión, la tiaprida en disolución en suero salino fisiológico al 0,9% y en suero glucosado al 5%, a concentraciones de 1 mg/mL y 2 mg/mL, en frascos de vidrio sin fotoprotección y a temperatura ambiente, es estable tanto física como químicamente durante 48 horas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores quieren expresar su agradecimiento al Dr. M.V. Tobin por haber revisado este trabajo, así como a Sanofi-aventis por haberles proporcionado el principio activo puro.

Bibliografía

1. Tiaprizal® 50 mg/ml. Ficha técnica. Sanofi-Aventis España. [Consultado 15/5/2009]. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=54263&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
2. Real Farmacopea Española. 3ª Edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 2005.
3. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 14th ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2007.
4. Micromedex® 1.0 (Healthcare Series). [Consultado 21/5/2009]. Disponible en www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/DF5D0A/DUPLICATIONSHIELDSYNC/EB08AD/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/ND_P/Main/PFDefaultActionId/hcs.main.KeywordSearch.Search
5. Recomendaciones para la administración de medicamentos por vía parenteral. Servicio de Farmacia. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. [Actualización 2004; consultado 22/5/2009]. Disponible en: www.elcomprimido.com/FARHSD/ENLACESGUIASADMON.htm
6. Infostab association. [consultado 22/5/2009]. Disponible en: www.stabiliis.org/Monographie.php?Liste
7. Pitt JJ. Principles and Applications of Liquid Chromatography-Mass Spectrometry in Clinical Biochemistry. Clin Biochem Rev. 2009 Feb;30(1):19-34.
8. Stella VJ. Chemical and Physical Bases Determining the Instability and Incompatibility of Formulated Injectable Drugs. J Parenteral Sci Technol. 1986 Jul-Aug;40(4):142-63.
9. Ortega Valín L, Del Pozo Ruiz JJ. Cómo y por qué estudiar la estabilidad de las mezclas de fármacos para uso intravenoso. Investig Clin Farm. 2006;3(3):130-135.
10. Metwally FH, et al. Stability-Indicating Methods for Determination of Tiapride in Pure Form, Pharmaceutical Preparation, and Human Plasma. J AOAC Int. 2007 Nov-Dec;90(6):1554-65.
11. Chiba R, Ogasawara A, Kubo T, Yamazaki H, Umino M, Ishizuka Y. Direct Determination of Benzamides in Serum by Column-Switching High-Performance Liquid Chromatography. Anal Sci. 2003 May;19(5):785-9.
12. Metwally FH. Membrane Sensor for the Selective Determination of Tiapride in Presence of its Degradation Products. Yakugaku Zasshi. 2007 Aug;127(8):1267-1273.