

ESTUDIO DE LA ESTABILIDAD DE MEZCLAS CICLOFOSFAMIDA/MESNA E IFOSFAMIDA/MESNA EN SOLUCIONES INTRAVENOSAS DE GRAN VOLUMEN

Iriarte Izura, M. A.*, *Licenciada en Farmacia. Residente III*; Gozalo García, M. J.*, *Licenciada en Farmacia. Residente II*; Marcotegui Ros, F.*, *Doctor en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefe de Sección*; Nagore Indurain, C.*, *Licenciada en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Farmacéutica Adjunta*; Urdaniz Baztán, A. O.**, *Licenciada en Farmacia.*

* Servicio de Farmacia. Hospital Virgen del Camino. ** Departamento de Bromatología. Universidad de Navarra.

Palabras clave:

Ciclofosfamida. Mesna. Ifosfamida. Estabilidad.

Resumen:

Se plantea y desarrolla un estudio de estabilidad en el tiempo de mezclas conjuntas de ciclofosfamida/mesna e ifosfamida/mesna a diferentes concentraciones en soluciones intravenosas de gran volumen. A tales fines se han desarrollado las siguientes comprobaciones experimentales: valoración del contenido en mesna por volumetría de oxidación-reducción, determinación del pH de las soluciones, observación de los principales caracteres organolépticos (aspecto y color) e identificación de las entidades químicas presentes en las muestras mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Los resultados obtenidos en un período de siete días de estudio permiten concluir que para la práctica clínica las mezclas ciclofosfamida/mesna pueden considerarse estables con garantía durante al menos veinticuatro horas, mientras que las de ifosfamida/mesna presentan una estabilidad de cuarenta y ocho horas como mínimo a las concentraciones ensayadas.

STUDY OF THE STABILITY OF CYCLOPHOSPHAMIDE/MESNA AND IFOPHOSPHAMIDE/MESNA MIXTURES IN HIGH-VOLUME INTRAVENOUS SOLUTIONS

Key words:

Cyclophosphamide. Mesna. Ifosphamide. Stability.

Summary:

The stability of combined mixtures of cyclophosphamide/mesna and ifosphosphamide/mesna at different concentrations was studied in high-volume intravenous solutions. The following experimental tests were developed: assessment of mesna content by oxidation-reduction volumetry, determination of the pH of solutions, observation of the main organoleptic characteristics (aspect and color), and identification of chemical entities present in samples by high-performance liquid chromatography (HPLC). The results obtained in a seven-day study period show that cyclophosphamide/mesna mixtures can be considered stable in clinical practice for at least 24 hours, while ifosphosphamide/mesna mixtures have a minimum stability of 48 hours at the concentrations tested.

Farm Hosp 2000;24(3):145-150

INTRODUCCIÓN

Ifosfamida y ciclofosfamida son dos fármacos quimioterápicos que por su gran espectro de acción se utilizan ampliamente en la terapia antineoplásica. Ambos pertenecen al grupo de mostazas nitrogenadas y se clasifican dentro de los agentes alquilantes. Se administran en forma de profármacos y una vez en el hígado sufren procesos de oxidación, dando lugar a metabolitos activos con actividad citotóxica alquilante. Durante este proceso se generan además metabolitos tóxicos como la acroleína, que por acumulación en la vejiga urinaria es capaz de producir cistitis hemorrágica no bacteriana. Con el fin de disminuir la gravedad e incidencia de este

Correspondencia: M.ª Ángeles Iriarte Izura. Servicio de Farmacia. Hospital Virgen del Camino. Irunlarrea, 4. 31008 Pamplona.

Fecha de recepción: 17-12-99

tipo de toxicidad se administran conjuntamente con estos quimioterápicos compuestos ricos en grupos sulfhidrilo como el mesna (2-mercaptoetanosulfonato sódico), el cual reacciona químicamente con los metabolitos urotóxicos de ifosfamida y ciclofosfamida presentes en la orina, neutralizándolos (1). Durante la práctica diaria es habitual recibir en el servicio de farmacia prescripciones en las que se solicita la preparación conjunta de ciclofosfamida o ifosfamida con mesna en grandes volúmenes para infusión continua de veinticuatro horas. El servicio de farmacia debe obviamente garantizar la total estabilidad de las mezclas que elabora y por ello la preparación se restringe siempre a aquellas de las que se disponen datos fiables verificados bibliográficamente.

Los protocolos de la unidad de cistostáticos del servicio de farmacia garantizan en el momento presente únicamente estabilidad de la mezcla de ifosfamida con mesna a determinadas concentraciones durante al menos veinticuatro horas (2, 3). Sin embargo, no se disponen datos bibliográficos que garanticen la preparación conjunta de ciclofosfamida con mesna. Por este motivo se plantea y desarrolla en el presente trabajo un estudio de estabilidad en el tiempo de mezclas conjuntas de ciclofosfamida/mesna o ifosfamida/mesna a diferentes concentraciones en soluciones intravenosas de gran volumen.

MÉTODO

Para valorar la estabilidad en el tiempo de mezclas conjuntas ciclofosfamida/mesna e ifosfamida/mesna se comprobaban sobre cada muestra los siguientes parámetros:

- Valoración del contenido en mesna por volumetría de oxidación-reducción, con yodo como agente oxidante (4).
- Determinación del pH con un pHmetro analógico (Phmeter 29, Radiometer Copenhagen).
- Observación de los caracteres organolépticos de la solución (turbidez, color y precipitación).
- Identificación de las sustancias presentes en muestras preparadas a diferentes concentraciones mediante HPLC.

Procedimientos

Previamente a la valoración se ponen a punto las técnicas a utilizar:

- Calibración de pHmetro, utilizando las soluciones tampón correspondientes.
- Preparación de los reactivos necesarios para la volumetría de oxidación-reducción: se preparan soluciones, contrastadas frente a patrón tipo primario, de yodo 0,1 y 0,01 N.

Se prepara también engrudo de almidón como indicador del punto final de la reacción volumétrica y una solución acuosa de mesna como referencia para poner a punto la técnica.

Fundamentos

La volumetría de oxidación-reducción empleada se fundamenta en una reacción química que se produ-

Tabla 1. Composición de muestras (primera fase)

Denominación	Composición	Preparación	Diluyente	Concentración (mg/ml)	Tipo de envase
M ₀	Mesna	200 mg M (2 ml) + 18 ml GS 1/3 + agua	GS 1/3	10	
M ₁	Mesna	250 mg M (2,5 ml) + 500 ml SF	SF	0,5	PVC
M ₂	Mesna	500 mg M (5 ml) + 500 ml SF	SF	1	PVC
M ₃	Mesna	5.000 mg (50 ml) + 500 ml GS 1/3	GS 1/3	10	EVA
M ₄	Mesna	100 mg M (1 ml) + 500 ml GS 1/3	GS 1/3	0,2	EVA
M ₅	Mesna	2.500 mg M (25 ml) + 500 ml GS 1/3	GS 1/3	5	EVA
CM ₁	Ciclofosfamida/Mesna	2.500 mg C (125 ml)/2.500 mg M (25 ml) + 500 ml GS 1/3	GS 1/3	5/5	EVA
CM ₂	Ciclofosfamida/Mesna	5.000 mg C (250 ml)/1.000 mg M (10 ml) + 500 ml GS 1/3	GS 1/3	10/2	EVA
CM ₄	Ciclofosfamida/Mesna	500 mg C (25 ml)/100 mg M (1 ml) + 500 ml SF	SF	1/0,2	PVC
CM ₅	Ciclofosfamida/Mesna	500 mg C (25 ml)/500 mg M (5 ml) + 500 ml SF	SF	1/1	PVC
CM ₆	Ciclofosfamida/Mesna	2.500 mg C (125 ml)/500 mg M (5 ml) + 500 ml GS 1/3	GS 1/3	5/1	EVA
CM ₇	Ciclofosfamida/Mesna	5.000 mg C (250 ml)/5.000 mg M (50 ml) + 500 ml GS 1/3	GS 1/3	10/10	EVA
IM ₁	Ifosfamida/Mesna	500 mg I (25 ml)/100 mg M (1 ml) + 500 ml SF	SF	1/0,2	PVC
IM ₂	Ifosfamida/Mesna	2.500 mg I (125 ml)/500 mg M (5 ml) + 500 ml GS 1/3	GS 1/3	5/1	EVA
IM ₄	Ifosfamida/Mesna	500 mg I (25 ml)/500 mg M (5 ml) + 500 ml SF	SF	1/1	PVC
IM ₅	Ifosfamida/Mesna	2.500 mg I (125 ml)/2.500 mg M (25 ml) + 500 ml GS 1/3	GS 1/3	5/5	EVA
IM ₆	Ifosfamida/Mesna	5.000 mg I (250 ml)/1.000 mg M (10 ml) + 500 ml GS 1/3	GS 1/3	10/2	EVA
IM ₇	Ifosfamida/Mesna	5.000 mg I (250 ml)/5.000 mg M (50 ml) + 500 ml GS 1/3	GS 1/3	10/10	EVA

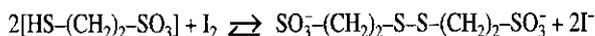
M: mesna. CM: ciclofosfamida y mesna. IM: ifosfamida y mesna. GS 1/3: solución glucosalina 1/3. SF: suero fisiológico. PVC: cloruro de polivinilo. EVA: etilvinilacetato.

Tabla 2. Composición de muestras (segunda fase)

Muestras	Preparación	Concentración de C (mg/ml)	Proporción C/M (mg/ml)	Tipo de solución	Tipo de envase
1	1 g C (50 ml) + GS 1/3 (50 ml)	10	0	GS 1/3	Vidrio
2	1,5 g C (75 ml) + SF (25 ml)	15	0	SF	PVC
3	1,5 g C (75 ml) + GS 1/3 (25 ml)	15	0	GS 1/3	EVA
4	1 g C (50 ml) + 200 mg M (2 ml) + SF (48 ml)	10	10/2	SF	PVC
5	1,5 g C (75 ml) + 100 mg M (1 ml) + GS 1/3 (24 ml)	15	15/1	GS 1/3	Vidrio
6	1,5 g C (75 ml) + 100 mg M (1 ml) + GS 1/3 (24 ml)	15	15/1	GS 1/3	EVA
7	1 g C (50 ml) + 200 mg M (2 ml) + GS 1/3 (48 ml)	10	10/2	GS 1/3	EVA
8	1,5 g C (75 ml) + 150 mg M (1,5 ml) + SF (23,5 ml)	15	15/1,5	GS 1/3	PVC
9	1,5 g C (75 ml) + 150 mg M (1,5 ml) + SF (23,5 ml)	15	15/1,5	SF	Vidrio

C: ciclofosfamida. GS 1/3: solución glucosalina 1/3. M: mesna. SF: suero fisiológico. PVC: cloruro polivinilo. EVA: etilvinilacetato.

ce entre mesna y yodo tal y como se recoge a continuación:



ello permite determinar si a lo largo del tiempo este principio activo ha sufrido algún cambio significativo en su concentración.

Descripción

Una vez dispuestos y validados los procedimientos de trabajo se inicia la realización del ensayo.

Las muestras a estudiar se preparan teniendo en cuenta los ámbitos de concentración contenidos en las

prescripciones habituales recibidas en el servicio de farmacia. Se elaboran inicialmente tres tipos de muestras (soluciones de mesna, como referencia o control, ciclofosfamida/mesna e ifosfamida/mesna) a determinadas concentraciones, utilizando como diluyente solución salina al 0,9% o glucosalina 1/3, que se acondicionan en bolsas de 500 ml de etilvinilacetato (EVA) o cloruro de polivinilo (PVC).

Las muestras se conservan a temperatura ambiente (aproximadamente 20° C) y sin protección de la luz.

Los detalles de composición y preparación de las mismas quedan reflejados en la tabla 1.

En la primera fase del ensayo se analizan las muestras para los parámetros indicados (determinación de la concentración de mesna por volumetría de oxidación-reduc-

Tabla 3. Resultados de la volumetría redox y pH (primera fase)

Muestra	Concentración teórica (mg/ml)	0 h		2 h		4 h		8 h		12 h		24 h		48 h		96 h		168 h	
		Conc. mg/ml	pH																
M ₀	9,1	8,6	—	8,6	—	8,9	—	9,1	—	8,7	—	9,4	—	8,3	—	8,2	—	—	—
M ₁	0,50	0,50	—	0,49	—	0,46	—	0,50	—	0,49	—	0,48	—	0,46	—	0,45	—	0,43	—
M ₂	1,00	0,91	—	0,89	—	0,88	—	0,91	—	0,91	—	0,89	—	0,90	—	0,89	—	0,92	—
M ₃	1,00	8,8	—	9,2	—	9,2	—	9,2	—	9,1	—	9,1	—	9,3	—	8,9	—	0,6	—
M ₄	0,20	0,22	—	0,22	—	0,21	—	0,25	—	0,23	—	0,22	—	0,22	—	0,22	—	0,23	—
M ₅	5,0	4,5	—	4,7	—	4,6	—	4,6	—	4,7	—	4,6	—	4,5	—	4,6	—	5,0	—
C/M ₁	5,0/5,0	4,0	7,2	4,1	6,7	4,1	7,2	4,1	7,1	4,2	7,0	4,2	6,7	4,1	7,5	4,0	3,7	4,1	4,0
C/M ₂	10,0/2,0	1,8	6,8	1,8	6,6	1,8	6,2	1,9	4,6	2,0	4,3	1,9	4,0	1,8	3,2	1,8	3,2	1,8	3,6
C/M ₄	1,0/0,20	0,21	6,3	0,23	5,7	0,24	5,6	0,24	5,8	0,24	5,5	0,23	5,0	0,24	4,5	0,24	4,0	0,23	4,0
C/M ₅	1,0/1,0	0,91	6,7	0,96	6,5	0,93	6,9	0,94	6,7	0,98	6,5	0,97	6,0	0,94	5,0	0,94	4,2	0,95	4,1
C/M ₆	5,0/1,0	0,98	6,7	0,98	6,1	1,07	5,4	1,03	4,9	1,03	4,5	0,99	4,5	0,96	3,9	0,97	3,3	0,96	3,5
C/M ₇	10,0/10,0	8,6	7,2	8,9	7,0	8,9	7,1	8,9	7,0	9,2	6,9	9,1	6,5	8,9	4,2	8,8	3,2	9,0	3,6
I/M ₁	1,0/0,20	0,22	6,3	0,22	6,3	0,25	5,8	0,22	5,6	0,22	6,1	0,21	5,5	0,21	6,2	0,22	6,2	0,22	6,0
I/M ₂	5,0/1,0	1,09	6,6	1,14	6,7	1,11	6,6	1,09	6,5	1,08	6,4	1,08	5,6	1,09	6,2	1,12	6,1	1,13	5,6
I/M ₄	1,0/1,0	1,06	7,1	1,06	7,0	1,03	7,0	1,05	6,6	1,04	7,0	1,06	6,2	1,07	6,9	1,07	7,0	1,11	6,4
I/M ₅	5,0/5,0	4,5	7,5	4,7	7,4	4,5	7,2	4,7	7,0	4,6	7,2	4,6	7,0	4,8	7,1	4,6	7,1	4,5	6,8
I/M ₆	10,0/2,0	2,2	7,2	2,2	7,3	2,2	7,2	2,2	6,8	2,2	7,1	2,2	6,5	2,4	6,7	2,3	6,3	2,2	5,7
I/M ₇	10,0/10,0	9,2	7,4	9,1	7,4	9,2	7,4	9,2	7,0	9,0	7,2	9,1	7,1	9,0	7,1	8,9	6,8	9,1	6,5

M: mesna. C/M: ciclofosfamida/mesna. I/M: ifosfamida/mesna. Conc.: concentración.

Tabla 4. Resultados de pH (segunda fase)

Muestras*	0 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	96 h	7 días
1	4,6	4,2	4,3	4,0	3,9	3,6	3,6	3,4	3,4
2	4,7	4,1	4,2	3,9	3,8	3,5	3,4	3,5	3,4
3	4,6	4,1	4,1	3,9	3,8	3,5	3,4	3,4	3,4
4	6,8	6,1	5,7	5,2	4,5	3,9	3,6	3,5	3,4
5	5,9	4,8	4,3	4,1	3,9	3,6	3,4	3,5	3,4
6	5,5	4,5	4,2	4,1	3,8	3,5	3,4	3,5	3,4
7	6,6	6,0	5,3	4,6	4,3	3,8	3,5	3,5	3,5
8	6,3	5,2	4,5	4,2	3,9	3,6	3,4	3,5	3,5
9	6,6	5,7	4,6	4,2	4,0	3,6	3,4	3,5	3,5

* Se corresponden con las descritas en la tabla 2.

ción, pH y caracteres organolépticos). Se hace constar que no se realizan determinaciones de pH para las muestras que sirven como referencia y que sólo contienen mesna. Se procede a valorar las muestras en tres bloques (mesna, ciclofosfamida/mesna e ifosfamida/mesna), a los tiempos de ensayo de cero, dos, cuatro, ocho, doce, veinticuatro, cuarenta y ocho, noventa y seis y ciento sesenta y ocho horas, obteniéndose para cada caso concentraciones mesna, valores de pH y caracteres organolépticos.

Tras valorar los resultados obtenidos y habiendo observado una progresiva disminución de pH a lo largo del tiempo en las muestras correspondientes a las mezclas de ciclofosfamida/mesna, se procede a realizar un estudio de pH más específico con el fin de comprobar si las variables tipo de envase, tipo de solución y concentración de ciclofosfamida/mesna y ciclofosfamida influyen en tales variaciones.

Las muestras preparadas a este fin se presentan en la tabla 2.

En una tercera fase, no pudiendo establecer ninguna explicación satisfactoria para los cambios de pH observados, pero sí sabiendo que no guardan ninguna relación con el tipo de envase, tipo de solución o concentración de ciclofosfamida/mesna y ciclofosfamida, se realiza un ensayo complementario de HPLC para descartar que tal hecho no se debe a ninguna degradación de los

fármacos implicados, ciclofosfamida y mesna, ocurridos en las mezclas estudiadas, y al tiempo confirmar la total estabilidad comprobada en la determinación volumétrica anterior. A estos fines se preparan dos muestras, una con ciclofosfamida 10 mg/ml en glucosalino 1/3 acondicionada en bolsa EVA y otra de ciclofosfamida/mesna 10/0,2 mg/ml en solución salina al 0,9% también en bolsa EVA. Ambas muestras se conservan a temperatura ambiente y se estudian por HPLC a las cero, cuarenta y ocho y ciento veinte horas, obteniéndose cromatogramas por duplicado a cada tiempo y muestra (números 1, 2 y 3 para la de ciclofosfamida y 4, 5 y 6 para la de ciclofosfamida/mesna). Las condiciones y características de la experimentación por HPLC se reseñan a continuación:

- Volumen de muestra: mezcla de 2 ml de una dilución 1/100 de la solución a ensayar con 2 ml de fase móvil (tampón fosfato 0,025 M de pH = 4).
- Determinación en cromatógrafo de líquidos de alta resolución, Perkin-Elmer LC235/S200, con inyector Rheodyne 7.125 µl de loop, bomba ternaria LC200 y columna de fase reversa Nova Pack C₁₈ 60 Å 4 µm 3,9 × 300 nm.
- Flujo de elución = 0,8 ml/min.
- Detector UV Diode Array 235C trabajando a una λ de 195 nm.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en la primera fase del ensayo se exponen en la tabla 3, en la que se pueden observar las concentraciones de mesna obtenidas para cada una de las muestras ensayadas. Estas concentraciones se mantienen a lo largo del tiempo sin cambios significativos con respecto a las concentraciones teóricas iniciales y, por tanto, este hecho podría significar, considerando exclusivamente esta medida, estabilidad de las mezclas mesna, ciclofosfamida/mesna e ifosfamida/mesna en el tiempo estudiado (siete días). Asimismo, con respecto a los caracteres de la solución, no se observan cambios en ninguna de las muestras preparadas, mante-

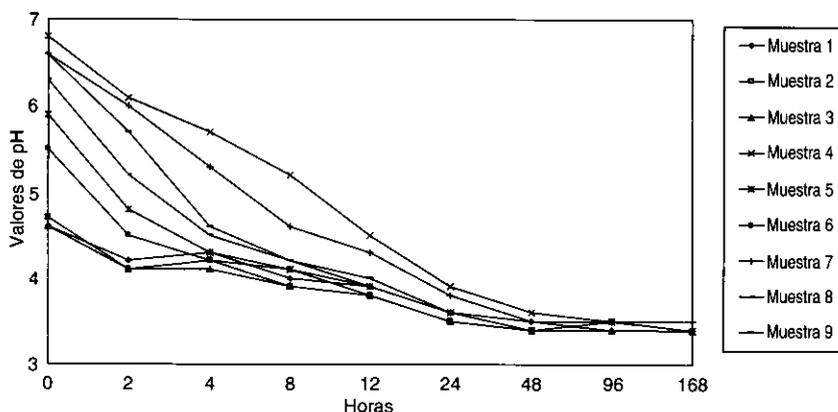
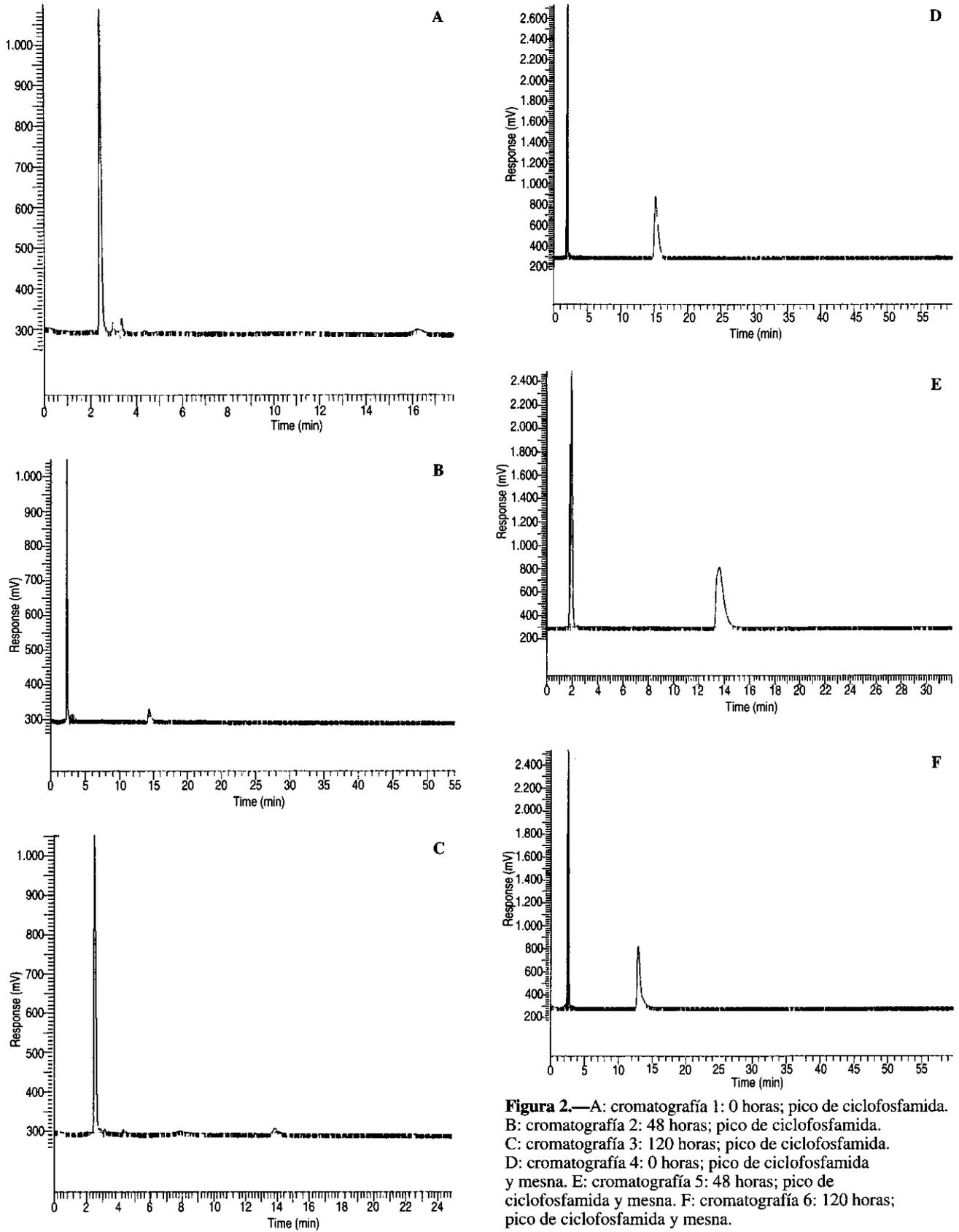


Figura 1.—Ensayo ciclofosfamida, ifosfamida y mesna. Resultados estudio de pH.



niéndose a lo largo del tiempo con aspecto claro e incoloro.

En cuanto a los resultados de pH, las mezclas ifosfamida/mesna no experimentan cambios significativos a lo largo del ensayo, manteniéndose los valores de pH entre 6 y 7. Estos resultados de pH, junto con las concentraciones de mesna obtenidas tras la volumetría oxidación-reducción, permiten asegurar la estabilidad de las mezclas ifosfamida/mesna al menos durante un tiempo de cuarenta y ocho horas, suficientemente amplio y práctico para su utilización en clínica. Por otro lado, analizando los resultados para las mezclas de ciclofosfamida/mesna, se observa que en todas ellas el pH disminuye significativamente a partir de las cuarenta y ocho horas del ensayo e incluso a partir de las ocho horas para las muestras CM2 y CM6.

Los resultados obtenidos en la segunda fase del ensayo, diseñado específicamente para evaluar las variaciones de pH encontradas, quedan reflejados en la tabla 4 y figura 1.

Tal y como se observa en la tabla 4, el descenso de pH con el tiempo en todas las muestras ocurre de manera semejante, independientemente de la concentración de ciclofosfamida, tipo de solución o tipo de envase. También se observa que los valores iniciales de pH son tanto mayores cuanto mayor es la concentración de mesna, y tal como se aprecia en la figura 1, todas las muestras siguen trazados parabólicos paralelos, para terminar coincidiendo en un mismo valor final de pH. Además, la disminución de pH observada es mayor y más brusca para todas las muestras en las primeras veinticuatro horas, disminuyendo ligeramente en las horas posteriores.

Una vez comprobado que la disminución de pH no es debida al tipo de envase, solución o concentración de ciclofosfamida, y para descartar que pudiera deberse a una degradación de los componentes de las muestras de ciclofosfamida/mesna se realiza un HPLC de dos muestras, una formada por ciclofosfamida/mesna y otra sólo por ciclofosfamida, obteniéndose cromatogramas por duplicado en los tiempos ensayados (Fig. 2). Los picos obtenidos permiten identificar perfectamente ciclofosfamida y mesna como únicas entidades químicas presentes en las muestras, por lo que se constata que tal varia-

ción de pH no se debe a degradación e inestabilidad de las mezclas. El fenómeno queda, por tanto, sin poder ser aclarado en este trabajo. Sería necesario realizar estudios complementarios más específicos que explicasen convenientemente el motivo de esta disminución.

Las conclusiones prácticas que se derivan de este ensayo permiten plantear las condiciones para la utilización en la práctica clínica de soluciones diluidas de mesna y mezclas conjuntas de ciclofosfamida/mesna o ifosfamida/mesna en infusión intravenosa continua gota a gota.

En el caso del mesna se puede establecer con seguridad un plazo de estabilidad, de utilidad y comodidad en clínica, de cuarenta y ocho horas a temperatura ambiente en concentraciones de fármaco desde 10 a 0,2 mg/ml en solución salina al 0,9% o glucosalino 1/3, acondicionadas en bolsas EVA o PVC.

Para mezclas ciclofosfamida/mesna o ifosfamida/mesna diluidas en solución salina al 0,9% o glucosalino 1/3 y acondicionadas en bolsas de PVC a concentraciones de 1/0,2, 1/1, 5/1, 10/2 y 10/10 mg/ml, conservadas a temperatura ambiente, puede asegurarse una estabilidad de cuarenta y ocho horas para ifosfamida/mesna y de veinticuatro horas para ciclofosfamida/mesna. En este último caso, teniendo en cuenta el descenso marcado de pH que se produce con el tiempo, hay que asegurar en su utilización en la práctica clínica, para evitar problemas de flebitis e incluso de necrosis tisular, que la mezcla se infunda en una vena de buen flujo y que no se produzca la extravasación del preparado.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Society of Hospital Pharmacist. Drug information. American Society of Health-System Pharmacist. Bethesda, MD: Customer Service Dept; 1999. p. 832-7; 3282-5; 891-7.
2. Trissel LA. Handbook on injectable drugs, 9.ª ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacist; 1995. p. 300-6; 683-6; 594-7.
3. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana, 3.ª ed. Barcelona: Masson, SA; 1997. p. 1042-3.
4. The Merck Index, 12.ª ed. Rahway, New Jersey: Merck Reseach Laboratories; 1997. p. 1008.