1130-6343/2003/27/5/304
FARMACIA HOSPITALARIA
Copyright © 2003 ARÁN EDICIONES, S. L.

FARM HOSP (Madrid)
Vol. 27. N.° 5, pp. 304-307, 2003
ORIGINALES

Estabilidad de prostaglandina E_1 fraccionada en jeringas de polipropileno

R. M. PRIANO, C. HOCHT, E. OYOLA, A. CAPELLI

Servicio de Farmacia. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires. Cátedra de Farmacología. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Argentina

Resumen

La prostaglandina E_1 está indicada para mantener de forma temporal la persistencia del *ductus* arterioso en recién nacidos con alteraciones cardiacas congénitas *ductus*-dependiente. Dado que la dosis diaria usual es menor (0,2-0,4 ml) que el contenido de una ampolla (1 ml), realizamos un estudio de estabilidad química de la prostaglandina E_1 fraccionada en jeringas de polipropileno. Se estudiaron tres concentraciones: 500 µg/ml (original) y diluciones 1:2 y 1:4 en solución fisiológica. Las jeringas se conservaron a 4 °C, por 30 días. Los niveles de prostaglandina E_1 fueron determinados por cromatografía de alta presión. Las concentraciones, en las tres formulaciones, no se modificaron en función del tiempo de manera estadísticamente significativa ($p > 0,05$).

Conclusión: la PGE_1 fraccionada en jeringas de polipropileno es químicamente estable a 4 °C, por treinta días, tanto para la formulación original como para las diluciones 1:2 y 1:4, en solución fisiológica.

Palabras clave: Prostaglandina E_1. Estabilidad. Jeringas. Fraccionamiento.

Summary

Prostaglandin E_1 is indicated for the temporary maintenance of patent ductus arteriosus in newborns with ductus-dependent congenital heart defects. Since the standard daily dose is smaller (0.2-0.4 ml) than one ampoule (1 ml), we performed a chemical stability study of prostaglandin E_1 when it is fractioned into polypropylene syringes. Three concentrations were studied: 500 µg/ml (original), and 1:2 and 1:4 dilutions in sodium chloride 0.9%. Syringes were kept at 4 °C for 30 days. Prostaglandin E_1 levels were determined by using high-pressure chromatography. In all three formulations, the concentrations underwent no statistically significant changes over time ($p > 0.05$).

Conclusion: PGE_1 is chemically stable at 4 °C for 30 days when fractioned into polypropylene syringes, both in the original and the 1:2 and 1:4 diluted formulations.

Key words: Prostaglandin E_1. Stability. Syringes. Fractioning.

INTRODUCCIÓN

Las prostaglandinas son un grupo de compuestos biológicos muy potentes que se sintetizan en los tejidos a partir del ácido araquidónico. Forman parte del grupo de eicosanoides (autacoides derivados de fosfolípidos de membrana), que presentan una estructura general de ácido carboxílico insaturado de 20 carbonos con un ciclopentano.

Poseen una distribución muy amplia en el organismo y su producción aumenta a demanda en reacción a diversos estímulos, generando efectos biológicos muy heterogéneos.

La prostaglandina E_1 (alprostadil, PGE_1), pertenece a este grupo de compuestos y posee importantes efectos farmacológicos que justifican su utilidad clínica, tales como: vasodilatación, inhibición de la agregación plaquetaria, estimulación del músculo liso intestinal y uterino.

El músculo liso del *ductus* arterioso es especialmente sensible al alprostadil y se relaja significativamente en presencia de esta sustancia. Por esta razón, alprostadil se encuentra indicado principalmente para mantener de forma temporal la persistencia del *ductus* arterioso en recién nacidos con alteraciones cardiacas congénitas *ductus*-dependiente (atresia pulmonar, estenosis pulmonar, atresia tricúspide, tetralogía de Fallot, coartación de aorta, ventrículo izquierdo hipoplásico), hasta el momento en que una cirugía correctiva o paliativa pueda ser llevada a cabo.

La PGE_1 en solución acuosa posee una estabilidad limitada. En este medio, la PGE_1 fácilmente se deshidrata

Recibido: 10-01-2003
Aceptado: 27-05-2003

Correspondencia: Romina Mariel Priano. Servicio de Farmacia. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Av. Boulevard Buenos Aires 1341. Luis Guillón. CP: 1838. Buenos aires. Argentina. Tel: 4281-6487. Fax: 4962-6317. e-mail: rominamp@ interlap.com.ar

generando un doble enlace, reacción que lleva a la formación de PGA_1. Esta última, sufre un reordenamiento del doble enlace para formar un compuesto termodinámicamente más estable: la PGB_1 (Fig. 1).

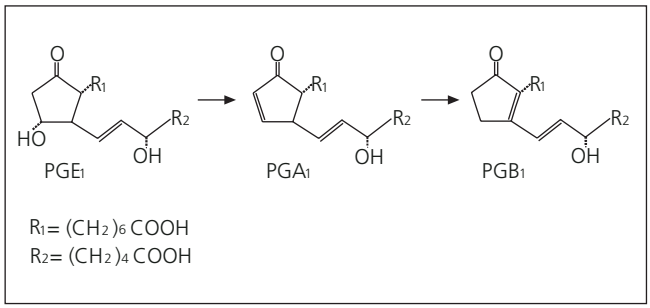

Fig. 1.- *Degradación de PGE_1 en solución acuosa.*

La estabilidad de PGE_1 se estudió en varios solventes, a diferentes pH y temperaturas (1-5). Dichos estudios mostraron que la PGE_1 es más estable a pH levemente ácido, a bajas temperaturas y en solventes no acuosos. Por ese motivo, la formulación inyectable de PGE_1 más clásica, contiene alcohol absoluto como vehículo de elección.

En nuestro hospital, el Servicio de Farmacia dispensa alprostadil a los Servicios de Neonatología y Cirugía Cardiovascular. Alprostadil, comercialmente se presenta bajo la forma de ampolla 500 µg/ml x 1 ml. La dosis diaria usual de alprostadil requerida para un paciente es menor (0,2-0,4 ml) que el contenido de una ampolla (1 ml).

Teóricamente, la ampolla debe ser abierta en el momento de la preparación de la solución para infusión y luego debe descartarse el contenido no utilizado, ya que hasta el momento no se cuenta con estudios de estabilidad de PGE_1 fraccionada en jeringas a las concentraciones requeridas.

De contar con un estudio de estabilidad, podríamos fraccionar PGE_1 en jeringas de polipropileno de 1 ml preparadas en campana de flujo laminar por el Servicio de Farmacia del hospital, evitando de esta manera la pérdida de principio activo comentada anteriormente, sobre todo, teniendo en cuenta que el costo de cada ampolla es elevado.

Dicho fraccionamiento podría realizarse a partir de la ampolla en su concentración original (500 µg/ml), en dilución 1:2 o 1:4 con el fin de mejorar el manejo de los volúmenes en las jeringas.

Uebel y cols. (7) estudiaron la estabilidad química de una solución de alprostadil 40 µg/ml en solución fisiológica, fraccionada en jeringas a 5 °C. Esta solución fue estable por 24 semanas. Si bien este trabajo nos aporta un dato preliminar, no podemos trasladar este resultado a otras concentraciones de PGE_1.

En función de lo expuesto anteriormente, y sabiendo además, que la PGE_1 posee la capacidad de adsorberse en materiales plásticos (8), el objetivo del presente trabajo es la determinación de la estabilidad química de PGE_1 fraccionada en jeringas de polipropileno (1 ml) en su concentración original (500 µg/ml), y en las diluciones 1:2 y 1:4 realizadas a partir de la misma con solución salina, por un periodo de 30 días, a 4 °C.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sistema cromatográfico

El método cromatográfico diseñado por Fraccaro (6) se adaptó a las condiciones del laboratorio. Los niveles de PGE_1 fueron determinados por cromatografía de alta presión acoplada a un detector VIS-UV, utilizando una columna Phenomenex Luna 5-µm, C18, 250 x 4,60 mm y un detector UVIS 204 (Konik). La longitud de onda utilizada fue 214 nm. La composición de la fase móvil fue: *buffer* fosfato 60 milimolar (pH=3): acetonitrilo (64:36). La velocidad de flujo fue de 1,5 $ml.min^{-1}$.

Se estudió la linealidad (rango de concentraciones: 50-1.000 µg/ml) y la precisión (variación intradía, ya que las determinaciones fueron realizadas en el mismo día) del método cromatográfico.

Preparación de las muestras

Se utilizaron tres ampollas de Alprostadil 500 µg/ml (Cardiobron®; Lab. Fada). A partir de las mismas se cargaron jeringas de polipropileno de 1 ml (Plastipak, Mai00, Brasil) con diferentes concentraciones de PGE_1. Las concentraciones estudiadas fueron de 500 µg/ml (formulación original) y diluciones 1:2 y 1:4 a partir de la misma.

Las diluciones fueron realizadas con solución fisiológica.

Se prepararon tres jeringas de cada una de las concentraciones conteniendo un volumen de 0,5 ml.

Las nueve jeringas fueron guardadas en la nevera (4 °C) y se tomaron alícuotas (0,1 ml) de cada una de ellas a los 0, 7, 15 y 30 días. Las muestras individuales fueron colocadas en tubo de vidrio para su posterior determinación analítica.

Preparación de la solución patrón

Se preparó una solución patrón de 1 mg de PGE1 (Sigma-Aldrich, England) en 1 ml de alcohol absoluto (Merck). A partir de esta solución madre se prepararon cinco soluciones estándar con el fin de construir una curva de calibración. Las concentraciones de estas soluciones fueron de 1.000 µg/ml; 500 µg/ml; 250 µg/ml; 100 µg/ml y 50 µg/ml. Se utilizaron los valores de las áreas de los picos de PGE_1 para la construcción de la curva de calibración y la determinación de la concentración de las muestras.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para probar la significancia de la regresión se realizó un análisis de la varianza (F test) de los datos de concentración en función del tiempo correspondientes a las tres concentraciones estudiadas.

RESULTADOS

Se estudió la linealidad del método cromatográfico en el rango de concentraciones de 50 a 1.000 µg/ml. La curva de calibración (áreas *vs* concentración) realizada fue lineal en el rango estudiado (r^2= 0,998). La precisión del método (variación intradía) fue estudiada para concentraciones altas, medias y bajas a través de la determinación por quintuplicado de cada concentración. La variación intradía (CV%) observada para 1.000, 500, 250, 100 y 50 µg/ml fue de 0,46, 0,45, 0,95, 1,61 y 5,2% respectivamente.

En la tabla I se detallan los valores medios de las concentraciones de las tres formulaciones a cada tiempo estudiado. De los datos de la tabla se observa que los valores medios de las diluciones son mayores a 250 µg/ml (para la dilución 1:2) y a 125 µg/ml (para la dilución 1:4), debido a la contracción de volumen que sufre la dilución del alcohol (vehículo original) con solución fisiológica.

Tabla I. Concentración de PGE_1 fraccionada en jeringa durante el periodo estudiado. Los datos se expresan como media ± SD

Tiempo (días)	*PGE_1. ND (µg/ml)*	*PGE_1. D 1:2 (µg/ml)*	*PGE_1. D 1:4 (µg/ml)*
0	535 ± 17	300 ± 18	141 ± 5
7	509 ± 9	296 ± 10	143 ± 9
15	505 ± 7	300 ± 5	143 ± 4
30	509 ± 14	297 ± 10	140 ± 3

ND: no dilución (formulación original); D1:2: dilución 1:2; D1:4: dilución 1:4.

La figura 2 muestra la relación entre la concentración de PGE_1 y el tiempo durante el periodo estudiado correspondientes a las diferentes concentraciones, observándose que las pendientes de los gráficos no difieren significativamente de cero ($p > 0,05$). Los resultados del análisis estadístico se detallan en la tabla II.

Tabla II. Resultados del análisis estadístico

	PGE_1. ND	*PGE_1. D 1:2*	*PGE_1. D 1:4*
r^2	0,239	0,005	0,006
$F_{1, 10}$	3,139	0,045	0,064

ND: no dilución (formulación original); D1:2: dilución 1:2; D1:4: dilución 1:4.

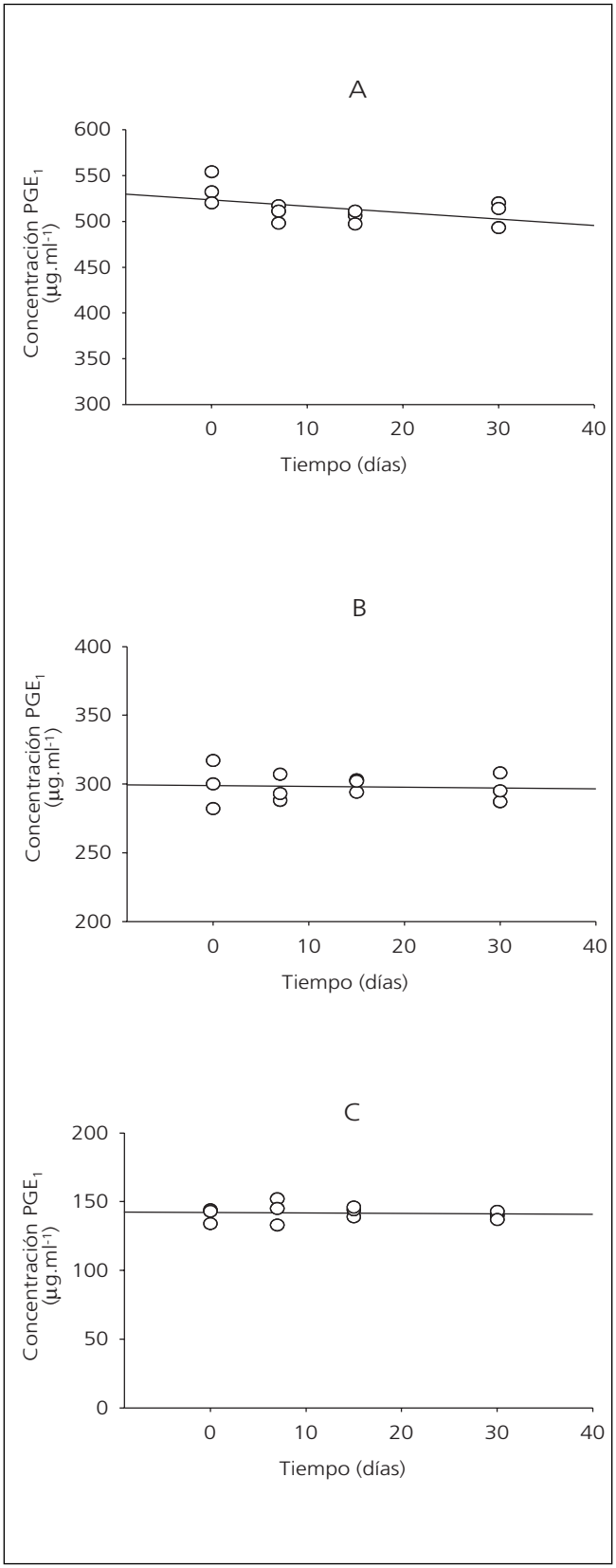

Fig. 2.- *Curso temporal de la concentración de PGE_1 fraccionada en jeringas de polipropileno correspondiente a PGE_1 no diluida (A), dilución 1:2 (B) y dilución 1:4 (C).*

DISCUSIÓN

El análisis de nuestros resultados muestra que la correlación entre la concentración de PGE_1 y el tiempo no fue estadísticamente significativa en el periodo estudiado.

En conclusión, la PGE_1 fraccionada en jeringas de polipropileno es químicamente estable a 4 °C, por treinta días, tanto para la formulación original como para las diluciones 1:2 y 1:4 que se realicen a partir de la misma, en solución fisiológica.

Estos datos otorgan las bases de estabilidad química para poder realizar el fraccionamiento de PGE_1 en flujo laminar, por cortos periodos de tiempo en nuestro hospital, y así lograr una reducción de costos.

Nuestros resultados agregan a los del estudio de Uebel y cols. (7), la estabilidad química de PGE_1 comprobada en jeringas de polipropileno a mayores concentraciones.

En la formulación original se observó una mayor tendencia a la pérdida de título comparada con las diluciones 1:2 y 1:4; si bien esto no fue estadísticamente significativo. Probablemente, a ésta concentración exista mayor adsorción del principio activo a las paredes de la jeringa. En función de esto, quizá la dilución 1:2 sea indicada a utilizar por razones de estabilidad; de optimización en el manejo de los volúmenes y por lo tanto, de la dosis a administrar.

AGRADECIMIENTOS

A la Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica. A la Universidad de Buenos Aires, por la prestación del equipamiento para determinar el título de prostaglandina E_1.

Bibliografía

1. Karim SMM, DevlinJ, Hiller K. The stability of dilute solutions of prostaglandins E1; E2; F1α; F2α. Europ J Pharmacol 1968; 4: 416.
2. Monkhouse DC, Van Campen L, Aguiar AJ. Kinetics of dehydratation and isomerization of prostaglandins E1 and E2. Journal of Pharmaceutical Sciences 1973; 62 (4): 577-480.
3. Yalkowsky SH, Roseman TJ. Stability of E-type prostaglandins in triacetin. J Pharm Sci 1979; 68: 114.
4. Younger EW, Szabo RM. The stability of prostaglandin E1 in dilute physiological solutions at 37 degrees C. Prostaglandins 1986; 31 (5): 923-7.
5. Shulman NH, Fyfe RK. Shelf-life determination of prostaglandin E1 injections. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 1995; 20: 41-4.
6. Fraccaro A, et al. Prostaglandin E1 diluted solution: preparation technique and stability evaluation. Int J Impot Res 1993; 5: 43-5.
7. Uebel RA, Wium CA, Schmidt AC. Stability evaluation of a prostaglandin E1 saline solution packed in insulin syringes. International Journal of Impotence Research 2001; 13: 16-7.
8. Data of Biochemical Research, 3rd ed. Oxford Press 1986; 346-7.