

Estudio Comparativo de dos Fórmulas Inyectables presentadas en Ampollas de Vidrio y en Jeringas Plásticas Prellenadas

Graciela BARTUCCIO, Adrián RISCULESE,
María Alicia VIÑAS y Eduardo QUIROGA *

*Laboratorio de Control de Calidad,
Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires,
Calle 5 N° 966, 1900 La Plata, Argentina*

RESUMEN. Las jeringas plásticas prellenadas ofrecen una serie de importantes ventajas que otorgan seguridad en el proceso de administración y se presentan en el mercado como una variante muy interesante frente a las ampollas de vidrio convencionales. Para el presente trabajo se eligieron dos fórmulas del mercado: cloruro de potasio 15 meq/5 ml inyectable y dexametasona 8 mg/2 ml inyectable en sus dos envases primarios: ampollas de vidrio y jeringas plásticas prellenadas. Sobre las cuatro variantes se estudió comparativamente el comportamiento de dichas fórmulas en los dos tipos de envases primarios, a cuatro temperaturas de trabajo diferentes.

SUMMARY. "Comparative Study of Two Injections Formulae in Glass Vials and Plastic Pre-Filled Syringes". Plastic pre-filled syringes offer a lot of important advantages which make administration safer and are now becoming a new alternative of choice instead of glass vials. In the present work, two injection formulae: potassium chloride 15 meq/5ml injection and dexamethasone 8 mg/2 ml injection, were withdrawn from the market and compared in their primary container, glass vials and plastic pre-filled syringes. The behaviour of the two products was comparatively analyzed at four different temperatures in both kinds of containers.

INTRODUCCION

Dentro de las innovaciones tecnológicas en el campo de medicamentos inyectables se encuentran las jeringas plásticas prellenadas y presentadas en "blister" estériles. Las mismas ofrecen importantes ventajas comparativas con las tradicionales ampollas de vidrio en el procedimiento de administración de este tipo de forma farmacéutica, sumado a la seguridad que otorga el uso de material descartable.

El objetivo del presente trabajo ha sido estudiar comparativamente el comportamiento de dos fórmulas comunes del mercado que se encuentran en los dos tipos de envases primarios. Para ello se eligieron la dexametasona 8 mg/2 ml inyectable, y el cloruro de potasio 15 mEq/5 ml inyectable.

PALABRAS CLAVE: Cloruro de potasio, Dexametasona, Jeringas Plásticas Prellenadas
KEY WORDS: Potassium chloride, Dexamethasone, Plastic pre-filled Syringes

MATERIAL Y METODOS

Se obtuvieron del mercado dos lotes de dexametasona 8 mg inyectable x 2 ml, uno en ampolla de vidrio y otro en jeringa plástica prellenada (ambas de la misma marca comercial), y otros dos lotes de cloruro de potasio 15 mEq inyectable x 5 ml, siguiendo el mismo esquema (también de la misma marca comercial). Se partió de cuatro lotes de 200 unidades cada uno. A tiempo cero, 60 unidades de cada uno de los cuatro lotes fueron sometidas a análisis fisicoquímicos y microbiológicos; las restantes fueron divididas en grupos de 35 unidades y mantenidas durante tres meses a cuatro temperaturas: 7, 25, 37 y 45 °C. El esquema de muestreo responde al siguiente cronograma: durante el primer mes se tomaron muestras cada siete días, en tanto que durante el segundo y tercer mes el muestreo se realizó cada quince días.

A cada tiempo de muestreo se evaluaron los siguientes parámetros: aspecto, pH y valoración del principio activo.

El tiempo de duración del estudio y las temperaturas de almacenamiento fueron elegidos con la finalidad de evaluar en un corto período y en distintas condiciones el comportamiento de una misma formulación presentada en dos envases primarios.

Método analítico

Dexametasona

La identificación y cuantificación de dexametasona en ambos envases primarios fue determinada por cromatografía líquida de alta performance (HPLC) ^{1,2}, bajo las siguientes condiciones cromatográficas: columna Lichrospher 100 RP-18 (5 µm) 125 x 4, fase móvil acetonitrilo:agua (30:70), flujo: 1,5 ml/min, temperatura ambiente, detección a 242 nm, AUFS 0,03, concentración de trabajo 160 mcg/ml, tiempo de retención 5,7 min.

El método es lineal en el rango de concentraciones 80-240 µg/ml ($r = 0,999$). El coeficiente de variación sobre seis inyecciones de una solución patrón fue de 0,399%. El coeficiente de variación de seis inyecciones de la misma solución patrón durante un período de seis días fue 0,369%.

Para determinar la selectividad del método respecto a los productos de degradación, el producto fue sometido a hidrólisis ácida (HCl 1N, a reflujo durante 15 min), hidrólisis alcalina (NaOH 1N, 5 h a temperatura ambiente) y a condiciones oxidativas (agua oxigenada diluída a reflujo durante 45 min). Los picos de los productos de degradación, si estuvieran presentes, no interfieren en la cuantificación de la dexametasona.

Cloruro de potasio

La identificación y valoración del cloruro de potasio fueron realizadas a tiempo cero, por espectrofotometría de llama y por un método volumétrico ^{3,4} (método de Mohr). El seguimiento de valoración a lo largo de la experiencia se realizó por volumetría, en las siguientes condiciones: como reactivos se utilizaron nitrato de plata 0,1 N (solución valorada) y cromato de potasio al 5% (indicador del punto final); el volumen de la muestra fue de 1 ml (volumen equivalente a 3 meq de cloruro de potasio) y el volumen del indicador también de 1 ml.

RESULTADOS Y DISCUSION

Dexametasona

La concentración de la dexametasona en función del tiempo se mantuvo relativamente constante en ambos tipos de envases primarios (Gráficos y Tablas 1 y 2).

La variación del pH encontrada en la jeringa plástica prellenada fue ligeramente superior a la del frasco ampolla de vidrio, no observándose en ningún caso, cambios en el aspecto de la solución contenida en ambos envases primarios, ni tampoco se observan picos de productos de degradación en los cromatogramas. La importancia de las variaciones de pH sólo podría evaluarse en un estudio de estabilidad natural.

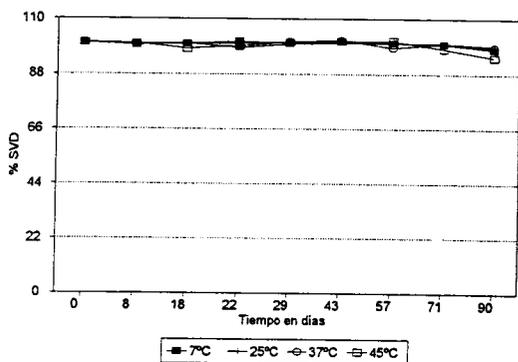


Gráfico 1. Dexametasona 8 mg inyectable. Jeringa plástica prellenada. Valoración del P.A.

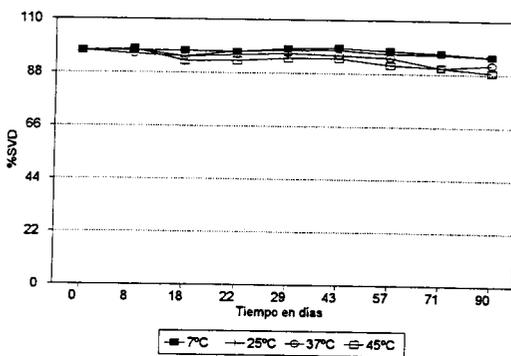


Gráfico 2. Dexametasona 8 mg inyectable. Frasco ampolla de vidrio. Valoración del P.A.

Cloruro de potasio

La concentración de ClK y la variación de pH en función del tiempo se mantuvo constante en ambos tipos de envases primarios (Gráficos y Tablas 3 y 4).

En el caso del cloruro de potasio 15 mEq en jeringa plástica prellenada hemos observado en la superficie externa del trocar de algunas unidades expuestas a las dos temperaturas superiores (37 y 45 °C) pequeños cristales de cloruro de potasio, producto de la evaporación de gotas de solución ocluidas durante la etapa de envasamiento, sin que esto implique que esté afectada la hermeticidad de la jeringa trocar ni la calidad de la solución contenida en la jeringa.

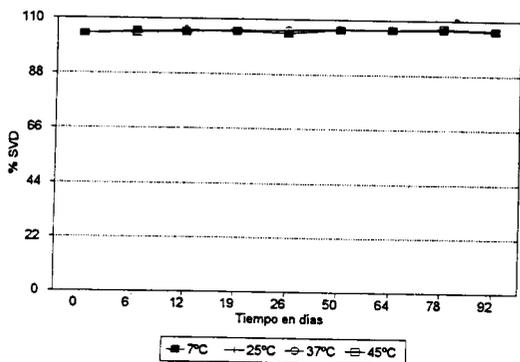


Gráfico 3. Cloruro de potasio 15 mEq inyectable. Jeringa plástica prellenada. Valoración del P.A.

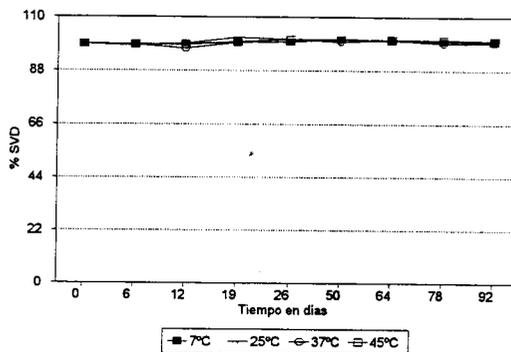


Gráfico 4. Cloruro de potasio 15 mEq inyectable. Ampolla de vidrio. Valoración del P.A.

Tipo Días	7 °C			25 °C			37 °C			45 °C		
	Aspecto Cont.	pH	Título % SVD	Aspecto Cont.	pH	Título % SVD	Aspecto Cont.	pH	Título %SVD	Aspecto Cont.	pH	Título %SVD
0	Normal	6,09	100,6	Normal	6,09	100,6	Normal	6,09	100,6	Normal	6,09	100,6
8	Normal	5,11	99,7	Normal	5,65	100,2	Normal	5,74	100,1	Normal	5,55	100,3
18	Normal	5,12	100,1	Normal	5,58	100,3	Normal	4,13	100,3	Normal	4,18	98,2
22	Normal	6,52	101,1	Normal	5,70	98,6	Normal	5,60	100,1	Normal	4,74	99,3
29	Normal	5,06	100,4	Normal	4,58	100,0	Normal	4,29	101,1	Normal	4,02	100,8
43	Normal	4,92	101,1	Normal	4,82	100,5	Normal	4,22	100,6	Normal	4,25	101,2
57	Normal	5,01	100,5	Normal	4,88	100,4	Normal	4,64	98,6	Normal	4,24	101,3
71	Normal	4,85	99,9	Normal	4,71	100,4	Normal	4,02	100,1	Normal	3,82	98,2
90	Normal	4,91	98,0	Normal	4,98	99,2	Normal	3,93	98,8	Normal	3,50	94,8

Tabla 1. Dexametasona 8 mg. inyectable, jeringa plástica prellenada.

Tipo Días	7 °C			25 °C			37 °C			45 °C		
	Aspecto Cont.	pH	Título % SVD	Aspecto Cont.	pH	Título % SVD	Aspecto Cont.	pH	Título %SVD	Aspecto Cont.	pH	Título %SVD
0	Normal	6,88	97,2	Normal	6,88	97,2	Normal	6,88	97,2	Normal	6,88	97,2
8	Normal	6,70	97,1	Normal	6,52	97,4	Normal	6,33	95,7	Normal	6,30	97,7
18	Normal	6,83	97,2	Normal	6,84	94,8	Normal	6,56	94,8	Normal	6,56	93,0
22	Normal	6,85	96,7	Normal	6,70	96,9	Normal	6,47	95,4	Normal	6,11	93,2
29	Normal	6,73	98,2	Normal	6,40	97,4	Normal	6,50	96,2	Normal	5,59	94,3
43	Normal	6,66	98,6	Normal	6,73	97,7	Normal	6,25	95,5	Normal	5,38	94,2
57	Normal	6,89	97,5	Normal	6,70	96,2	Normal	6,23	94,6	Normal	5,10	91,6
71	Normal	5,59	96,6	Normal	6,58	96,0	Normal	5,82	90,5	Normal	5,13	90,6
90	Normal	6,24	95,3	Normal	6,47	95,2	Normal	5,62	91,9	Normal	4,95	88,7

Tabla 2. Dexametasona 8 mg. inyectable, frasco ampolla.

Tipo Días	7 °C			25 °C			37 °C			45 °C		
	Aspecto Cont.	pH	Título % SVD	Aspecto Cont.	pH	Título % SVD	Aspecto Cont.	pH	Título %SVD	Aspecto Cont.	pH	Título %SVD
0	Normal	6,03	104,0	Normal	6,03	104,0	Normal	6,03	104,0	Normal	6,03	104,0
6	Normal	6,20	105,1	Normal	6,30	104,5	Normal	6,19	104,2	Normal	5,78	104,1
12	Normal	6,15	105,0	Normal	6,19	105,0	Normal	6,20	105,7	Normal	5,82	104,7
19	Normal	6,07	105,0	Normal	6,17	105,7	Normal	6,32	104,7	Normal	6,17	105,4
26	Normal	6,30	104,5	Normal	6,28	105,4	Normal	6,16	105,9	Normal	6,15	104,3
50	Normal	6,34	106,0	Normal	6,62	106,3	Normal	6,70	106,4	Normal	6,65	106,0
64	Normal	5,98	106,0	Normal	6,37	106,4	Normal	6,35	106,4	Normal	6,38	106,2
78	Normal	6,12	106,2	Normal	6,40	106,9	Normal	6,17	106,2	Normal	6,29	106,9
92	Normal	6,10	105,8	Normal	6,38	106,3	Normal	6,22	106,2	Normal	6,25	106,0

Tabla 3. Cloruro de potasio 15 mEq inyectable. Jeringa plástica prellenada.

Tipo Días	7 °C			25 °C			37 °C			45 °C		
	Aspecto Cont.	pH	Título % SVD	Aspecto Cont.	pH	Título % SVD	Aspecto Cont.	pH	Título %SVD	Aspecto Cont.	pH	Título %SVD
0	Normal	6,28	99,0	Normal	6,28	99,0	Normal	6,28	99,0	Normal	6,28	99,0
6	Normal	6,54	98,5	Normal	6,29	98,2	Normal	6,63	98,5	Normal	6,81	98,8
12	Normal	6,59	99,1	Normal	6,36	99,1	Normal	6,62	97,1	Normal	6,67	98,6
19	Normal	6,39	99,5	Normal	6,05	101,6	Normal	6,23	99,5	Normal	6,43	99,8
26	Normal	6,57	99,8	Normal	6,46	100,9	Normal	6,57	100,9	Normal	6,65	100,9
50	Normal	6,85	100,7	Normal	6,86	99,8	Normal	6,80	99,8	Normal	6,90	100,9
64	Normal	6,64	100,2	Normal	6,54	100,6	Normal	6,60	100,6	Normal	6,45	100,8
78	Normal	6,44	100,0	Normal	6,35	100,4	Normal	6,47	99,3	Normal	6,49	100,7
92	Normal	6,52	99,8	Normal	6,37	100,2	Normal	6,42	99,5	Normal	6,52	100,4

Tabla 4. Cloruro de potasio 15 mEq inyectable. Ampolla de vidrio.

CONCLUSIONES

Los dos productos analizados, dexametasona 8 mg inyectable y cloruro de potasio 15 mEq inyectable, envasados en jeringas plásticas prellenadas, en las condiciones del presente trabajo, y dentro del alcance del mismo, no mostraron diferencias en cuanto al comportamiento del principio activo respecto de los mismos productos envasados en frasco ampolla y ampolla de vidrio, respectivamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. *United States Pharmacopoeia* (1990) XXII Ed., pág.393
2. Quattrocchi, O.(1992) *Introducción a la HPLC, Aplicación y Práctica*, págs.301-28
3. Connors, K. (1981) *Curso de Análisis (Ensayo del Medicamento)*, págs 81-3
4. Skoog, D.A. y D.M. West (1988) *Fundamentos de Química Analítica*, Segunda edición, Editorial Reverté, España, págs. 212-4