

## Estabilidad y Compatibilidad de Soluciones de Mesilato de Pralidoxima en Envases Plásticos

Lucas LORDUY OSES \*, Juan NAVARRO GUERRERO & Angel ALEMÁN RODRÍGUEZ

*Servicio de Farmacia del Hospital Militar "Vazquez Bernabeu"  
Calle Antiguo Reino de Valencia s/n, 46930 Quart de Poblet, Valencia, España.*

**RESUMEN.** En el presente trabajo se ha estudiado la estabilidad y la posible interacción de mesilato de pralidoxima, reactivador colinesterásico utilizado en el tratamiento de las intoxicaciones por compuestos organofosforados, con los materiales plásticos constituyentes de los envases de soluciones intravenosas. Se utilizaron dosificaciones de 200 y 400 mg de mesilato de pralidoxima disueltas en 100 ml de suero fisiológico en envases de vidrio, polietileno y PVC. La estabilidad de las soluciones se determinó mediante un método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detector de ultravioleta a 270 nm, utilizando una fase móvil de acetonitrilo y una mezcla de ácido fosfórico 5 mM y de cloruro de tetraetilamonio 1 mM. La posible sorción a sustancias plásticas se estudió por el mismo método a 292 nm. Los cromatogramas obtenidos después de una hora y de 24 horas mantuvieron el pico correspondiente a pralidoxima con respecto al cromatograma inicial (t=0), y no se observó la aparición de nuevos picos que pudieran indicar la presencia de productos de degradación. Por otra parte, las concentraciones iniciales de mesilato de pralidoxima de 200mg/100ml y de 400mg/100ml en los tres tipos de envases no variaron de manera significativa luego de una hora y de 24 horas de contacto. Los resultados obtenidos permiten establecer la estabilidad de las soluciones de mesilato de pralidoxima y la ausencia de interacción con las paredes de los envases de polietileno y PVC al cabo de 24 horas de contacto con los mismos.

**SUMMARY.** "Stability And Compatibility of Pralidoxime Mesylate Solutions in Plastic Containers". Pralidoxime mesylate, a cholinesterasic reactivator drug used in organophosphates intoxication, can be affected by the plastic materials of the containers for intravenous solutions. Its stability and the possible interactions with such containers have been studied. Pralidoxime mesylate solutions were prepared by dissolving 200 and 400 mg in 100 ml of physiologic serum and stored in glass, polyethylene and PVC containers. Stability of pralidoxime mesylate solutions was determined by HPLC with an ultraviolet detector at 270 nm and acetonitrile 5 mM(phosphoric acid 1 mM(tetraethylammonium chloride (52:24:24) as mobile phase. The possible adsorption on plastic materials is studied by the same method, but at 292 nm. The corresponding pralidoxime peak appeared in chromatograms at 0, 1 and 24 hours and there were no other peaks indicating the presence of degradation substances. On the other hand that there were no significant differences between pralidoxime mesylate concentrations (200mg/100ml and 400mg/100ml) in the three kinds of containers at 0, 1 and 24 hours. The results showed the stability of pralidoxime mesylate solutions and the non-interaction between the compound and containers made of polyethylene and PVC till 24 hours.

### INTRODUCCION

La estabilidad de los medicamentos adicionales a soluciones para administración intravenosa (suero fisiológico, glucosado, etc.) puede verse afectada por alteraciones de la molécula del principio activo como consecuencia de fenómenos de hidrólisis, polimerización, etc., en función de su estructura, fotosensibilidad o termosensibilidad, así como de la composición y pH

del medio. La detección de este tipo de alteraciones es importante por la consecuente pérdida de concentración efectiva del medicamento en cuestión y por la posibilidad de toxicidad de los productos de degradación. La información relativa a este campo ha sido revisada de manera exhaustiva en las sucesivas ediciones de algunos manuales<sup>1</sup> muy útiles en la práctica clínica.

Un tema relativamente poco estudiado es el

**PALABRAS CLAVE:** Adsorción, Envases plásticos, Estabilidad, Pralidoxima.

**KEY WORDS:** Adsorption, Plastic containers, Pralidoxime, Stability.

\* Autor a quien dirigir la correspondencia.

de la interacción de los medicamentos con las paredes de los contenedores de las soluciones intravenosas (I.V.) donde se incorporan. El contacto de un fármaco disuelto y la superficie de la pared del envase puede dar como resultado distintos tipos de interacción. Así, se pueden producir fenómenos de adsorción, debidos a fuerzas electrostáticas, entre el medicamento y la pared del envase. Otra posibilidad son los efectos de absorción, donde las moléculas del fármaco disuelto penetrarían en las paredes del envase, debido a la estructura cristalina más o menos amorfa del material del envase en cuestión.

A este respecto, materiales como el vidrio siempre se ha considerado como los más inertes. Sin embargo los materiales de tipo plástico quedarían en cuestión. Las revisiones más recientes acerca de este tema <sup>2, 3</sup> ponen de manifiesto que determinadas sustancias plásticas como el PVC resultan mucho más interactivas con los medicamentos en relación a otras como el polietileno o el polipropileno.

El PVC se obtiene a partir de cloruro de vinilo por polimerización controlada. En su estado puro el PVC es rígido y fotosensible y por este motivo se le añaden estabilizantes y plastificantes (ftalatos) en su proceso de fabricación. Como resultado de ello el PVC contiene entre un 30% y un 40% de plastificantes <sup>4</sup>, lo que junto a la diversidad en el tamaño de moléculas producidas en el proceso de polimerización dan lugar a un material plástico con una estructura notablemente amorfa. Esta estructura, propia del PVC, posee grandes agujeros a nivel molecular tanto en la superficie como en el interior del material. Estos agujeros facilitarían que las moléculas de los medicamentos disueltos penetraran en las paredes de los envases de PVC.

La revisión anteriormente citada hace mención a numerosos estudios en los que se demuestra que diversos fármacos adicionados a soluciones I.V. son retenidos en las paredes de los envases de plástico. Estas retenciones se producen especialmente en los envases de PVC, ya sea por la propia matriz del PVC o por sus aditivos, perdiéndose así parte de la dosis del medicamento. En el caso del diazepam se retiene en los envases de PVC hasta un 55% en 24 horas <sup>3</sup>, llegando a producirse pérdidas de hasta un 75% en una semana <sup>5</sup>.

Los estudios de interacción de medicamentos como heparina, diazepam, dinitrato de isorbide, nitroglicerina, vancomicina, propofol, lidocaína, nimodipina, lorazepam, sufentanil, clonazepam,

ranitidina, etc., en soluciones para perfusión dispuestas en envases plásticos de PVC frente a los mismos envasados en polietileno resultan favorables a estos últimos en cuanto a pérdidas de concentración de principio activo. Las características del polietileno –material puro, con cadenas de polímeros lineales que lo hacen altamente cristalino, y sin aditivos– explicaría esta diferencia.

En la práctica clínica, a la hora de administrar medicamentos en infusión intravenosa continua se ha de considerar lo anteriormente expuesto. Así, en caso de utilizar soluciones I.V. envasadas en contenedores de plástico, se ha de consultar siempre la bibliografía especializada si no se dispone de datos al respecto.

Surge una situación especial cuando no esta descrita la compatibilidad de un medicamento concreto con los materiales plásticos de los envases. En estos casos se recurrirá a las soluciones I.V. envasadas en contenedores de vidrio, donde la posible interacción del medicamento adicionado con las paredes del envase quedaría minimizada. No obstante, debido a la cada vez más frecuente utilización de los envases de plástico para las soluciones de perfusión, puede ser importante realizar estudios concretos de interacción medicamentos/plásticos cuando éstos no están disponibles.

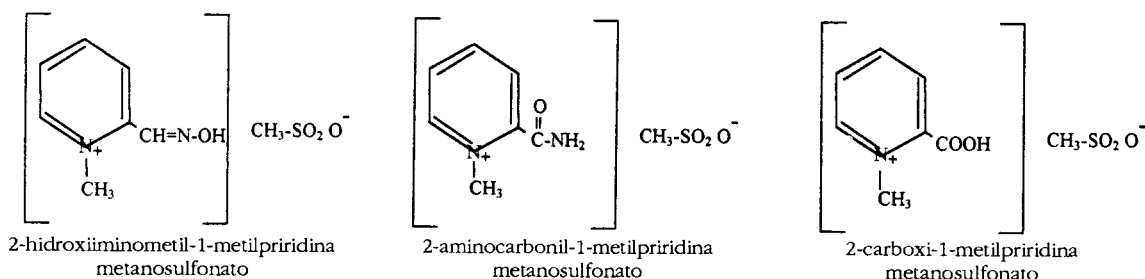
Este es el caso de la pralidoxima, reactivador colinesterásico de elección en el medio hospitalario para el tratamiento de las intoxicaciones por organofosfatos <sup>6</sup>. Las intoxicaciones por exposición a pesticidas organofosforados y por agentes neurotóxicos constituyen situaciones de urgencia que requieren tener protocolos de tratamiento perfectamente establecidos. El objetivo de este trabajo es establecer la estabilidad y la compatibilidad de mesilato de pralidoxima con los envases de vidrio, polietileno y PVC de las soluciones I.V. a los que se adiciona.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El trabajo comprende dos partes. En primer lugar se estudia la estabilidad de mesilato de pralidoxima (Sigma Aldrich) en dosificaciones de 200 y 400 mg, disueltas en 100 ml de solución salina de cloruro sódico al 0,9% (suero fisiológico) envasadas en contenedores de vidrio (Bieffe Medical lote M0040). Estas soluciones se guardaron al abrigo de la luz y a temperatura ambiente. Se tomaron muestras alícuotas al tiempo de inicio, a la hora y a las 24 horas. Estas muestras fueron sometidas a análisis mediante cromatografía líquida de alta resolución

(HPLC) para determinar las concentraciones de pralidoxima y de sus principales productos de degradación, que para mesilato de pralidoxima

serían 2-(aminocarbonil)-1-metilpiridina y 2-carboxi-1-metilpiridina <sup>7</sup>.



En la separación cromatográfica se utilizó una columna C-18 de 250 mm de longitud y 5 mm de diámetro termostata a 25 °C. La fase móvil estuvo compuesta por 52% de acetonitrilo y un 48% de una mezcla a partes iguales de una solución 5 mM de ácido fosfórico y 1 mM de cloruro de tetraetilamonio <sup>8</sup>, con un flujo de 1 ml/min. La lectura se realizó con un espectrofotómetro U.V. a 270 nm, que permite la detección de pralidoxima y sus posibles productos de degradación. La cuantificación se llevó a cabo mediante la comparación de los picos obtenidos, para cada dosificación, con el correspondiente a mesilato de pralidoxima patrón.

En la segunda parte del trabajo se estudió la interacción entre mesilato de pralidoxima disuelta en suero fisiológico y los envases de plástico en los que se introduce. Con este fin se disolvieron cada una de las dosificaciones del principio activo anteriormente citadas en 100 ml de suero fisiológico envasado en contenedores de polietileno (Braun lote M0473B02) y PVC (Baxter lote K09C2) respectivamente, utilizando como referencia idénticas concentraciones de mesilato de pralidoxima en suero fisiológico dispuestas en envases de vidrio. Estas operaciones fueron repetidas en un mínimo de 6 ocasiones. Los viales, así preparados, fueron guardados al abrigo de la luz y a temperatura ambiente. Aplicando el método anteriormente indicado se determinó mediante HPLC a la hora y a las 24 horas, por diferencia respecto a las concentraciones a tiempo inicial, las cantidades de pralidoxima retenidas por los contenedores de plástico. El detector U.V. fue fijado en este caso a 292 nm (pico de máxima absorción de pralidoxima) para optimizar las lecturas <sup>7, 8</sup>.

### Métodos estadísticos

Los valores experimentales obtenidos fueron sometidos a tests estadísticos mediante el pro-

grama informático de estadística Statgraphics 3.0. Se realizó la prueba de la "t" de Student para comparar los datos de concentración obtenidos a un tiempo determinado (1 y 24 horas) con respecto a los del tiempo inicial (t=0) para cada tipo de envase (vidrio, polietileno y PVC) y en cada dosificación (200 y 400 mg). También se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) para determinar, en su caso, la existencia de diferencias significativas entre los resultados de concentraciones correspondientes a los tres tipos de envase para un mismo tiempo de ensayo; se repitió esta prueba estadística para los otros tiempos de ensayo y para cada una de las dosificaciones. Posteriormente, se complementó con la prueba de Scheffe para establecer entre qué series de resultados se producían estas diferencias.

### RESULTADOS

El estudio de estabilidad de pralidoxima se llevó a cabo, como se indicó anteriormente, mediante HPLC. La Figura 1 muestra el espectro de absorción UV de mesilato de pralidoxima, en el que pueden observarse los picos de 270 y 292 nm utilizados en el análisis <sup>7</sup>. La Figura 2 contiene los tres cromatogramas de mesilato de pralidoxima para la concentración de 200 mg al tiempo inicial, a 1 hora y a 24 horas. Los datos correspondientes a los cromatogramas para las dosificaciones de 200 y 400 mg, a los distintos tiempos del ensayo, se expresan en la Tabla 1.

El estudio de interacción entre mesilato de pralidoxima y los materiales plásticos constituyentes de los envases puede seguirse en las Tablas 2 y 3. En la Tabla 2 se reflejan los valores medios de concentración, su desviación típica y la significación estadística (t de Student) para la dosificación de 200 mg disueltos en 100 ml de suero fisiológico envasados en vidrio, polietileno y PVC. La Tabla 3 expresa, igualmente, los resultados para la dosificación de 400 mg.

	Tiempos (h)	Area bajo el pico (mAU*s)	% del área respecto a t = 0	Pralidoxima (mg)
Mesilato de pralidoxima (200 mg)	0	11784,2	100,00	200,00
	1	11793,3	100,08	200,16
	24	11870,5	100,73	201,46
Mesilato de pralidoxima (400 mg)	0	24017,2	100,00	400,00
	1	23974,0	99,82	399,28
	24	23991,4	99,89	399,56

**Tabla 1.** Cuantificación de los picos de los cromatogramas de mesilato de pralidoxima a 270 nm, de las dosificaciones de 200 mg/100 ml y 400 mg/100 ml, a los tiempos de 0, 1 y 24 horas.

	Tiempos (h)	Valor medio (mg)	Desviación típica	Significación estadística respecto a la serie t = 0
Envase de vidrio. Suero fisiológico Bieffe Medical 100 ml, Lote M0040. N= 6	0	383,77	26,55	-
	1	391,69	14,99	N.S.
	24	389,30	9,51	N.S.
Envase de polietileno. Suero fisiológico Braun 100 ml, Lote M473B02. N= 12	0	379,97	20,66	-
	1	389,62	11,20	N.S.
	24	394,13	7,67	p<0,05 *
Envase de PVC. Suero fisiológico Baxter 100 ml, Lote K09C2. N= 16	0	406,15	55,70	-
	1	392,32	10,23	N.S.
	24	404,63	19,23	N.S.

**Tabla 2.** Disponibilidad de mesilato de pralidoxima 400 mg/100 ml en diversos envases de soluciones I.V.

\* No tiene significación real, pues se mantiene la dosificación preestablecida.

	Tiempos (h)	Valor medio (mg)	Desviación típica	Significación estadística respecto a la serie t = 0
Envase de vidrio. Suero fisiológico Bieffe Medical 100 ml, Lote M0040. N= 7	0	198,79	6,04	-
	1	198,13	13,00	N.S.
	24	195,10	3,46	N.S.
Envase de polietileno. Suero fisiológico Braun 100 ml, Lote M473B02. N= 11	0	204,55	6,63	-
	1	195,89	5,48	p <0,01 *
	24	201,79	7,74	N.S.
Envase de PVC. Suero fisiológico Baxter 100 ml, Lote K09C2. N= 11	0	205,37	27,58	-
	1	189,25	16,17	N.S.
	24	194,58	7,64	N.S.

**Tabla 3.** Disponibilidad de mesilato de pralidoxima 200 mg/100 ml en diversos envases de soluciones I.V.

\* No tiene significación real, pues se mantiene la dosificación preestablecida.

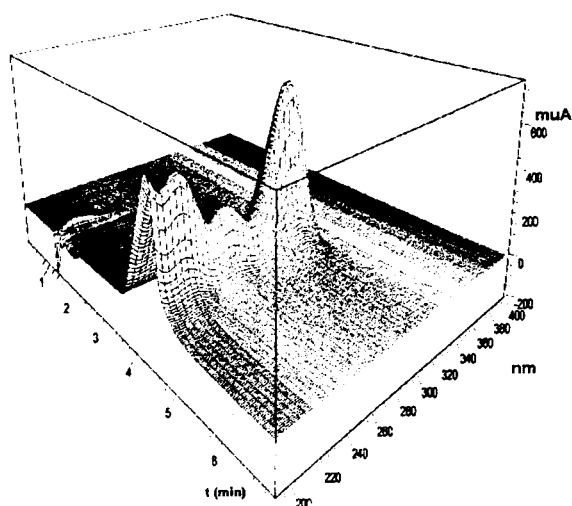
El análisis estadístico de los resultados se recoge en la Tabla 4, donde queda reflejado el resumen del ANOVA para las dosificaciones de mesilato de pralidoxima de 200 y 400 mg en envases de vidrio, polietileno y PVC. Asimismo se expresan los resultados de la prueba de Scheffe para la significación estadística de  $p = 0,046$  en el ANOVA (para la dosificación de 200 mg a 24 horas).

### DISCUSION

El espectro UV de mesilato de pralidoxima (Figura 1) revela los picos a 270 y 292 nm aplicados en el estudio <sup>7</sup>. La longitud de onda de 270 nm, que constituye un valle de absorción, se elige para investigar los productos de degradación y por tanto la estabilidad de las soluciones. El pico de máxima absorción a 292 nm se utiliza para medir concentraciones de pralidoxi-

	Tiempo (h)	Significación estadística para la dosis de 400 mg	Significación estadística para la dosis de 200 mg
Resumen del ANOVA entre envases	0	N.S.	N.S.
	1	N.S.	N.S.
	24	N.S.	p = 0,046
Prueba de Scheffe para la significación estadística (p = 0,046 en el ANOVA)	0	1,98	N.S.
	1	0,01	N.S.
	24	2,93	N.S.

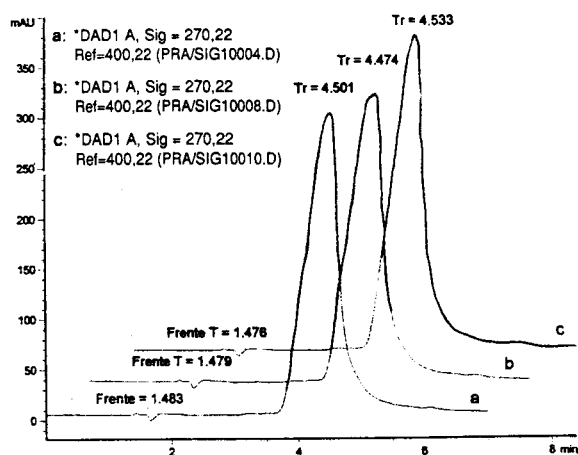
**Tabla 4.** Estudio estadístico para las dosificaciones de mesilato de pralidoxima 200 mg/100 ml y 400 mg/100 ml en envases de vidrio, polietileno y PVC.



**Figura 1.** Espectro U.V. de mesilato de pralidoxima después de su paso por la columna cromatográfica.

ma y, en nuestro caso, para evaluar las posibles pérdidas del producto debido a los procesos de adsorción en las paredes de los envases.

La estabilidad de mesilato de pralidoxima, en las condiciones del ensayo, puede establecerse con el estudio de los cromatogramas para cada una de las dosificaciones (200 y 400 mg) a los distintos tiempos del ensayo. Los cromatogramas (a t = 0, a 1 hora y a 24 horas) obtenidos después de mantener el producto patrón en las condiciones del ensayo muestran que son solapables (Figura 2) para cada dosificación. Se mantiene el pico correspondiente a pralidoxima en cada caso. No hay ningún pico diferente, de mayor o menor tamaño o que haya aparecido de novo, con respecto al tiempo inicial, lo que permite afirmar la inexistencia de productos de degradación de pralidoxima. Además, el área bajo el pico a 270 nm, que determina la presencia de pralidoxima, es sustancialmente igual en los tres tiempos del ensayo para cada dosificación (Tabla 1), lo que corrobora la estabilidad de las soluciones estudiadas.



**Figura 2.** Cromatogramas de mesilato de pralidoxima a 270 nm en la dosificación de 200 mg/100 ml de suero fisiológico en envase de vidrio a t = 0 (a), t = 1 hora (b) y t = 24 horas (c).

Una vez desechada esta posible causa de disminución de la concentración de pralidoxima, se procede al estudio de interacción del principio activo con los diferentes tipos envases de soluciones intravenosas. En las Tablas 2 y 3 se pueden apreciar pequeñas variaciones en la concentración de las soluciones estudiadas, así como la significación estadística obtenida mediante la prueba de la "t" de Student para cada dosificación y tipo de envase con respecto a su concentración a tiempo inicial (t = 0). Puede observarse la inexistencia de diferencias significativas, con excepción de la dosificación de 200 mg en envase de polietileno al tiempo t = 1 hora y para la dosificación de 400 mg en envase de polietileno para t = 24 horas. Aparentemente estas diferencias estadísticas podrían circunscribirse al ámbito matemático y no a un proceso de interacción medicamento-envase. A favor de esta hipótesis está que los valores de concentración de pralidoxima preestablecidos se mantienen (se recuperan a t = 24 horas en la dosis de 200 y son los mayores en la dosis de 400 mg), y pare-

ce poco probable pensar en fenómenos momentáneos y reversibles de sorción-desorción.

Para comparar entre sí los valores de concentración de pralidoxima obtenidos en los distintos tipos de envase (vidrio, polietileno y PVC) a los mismos tiempos, se realizó el ANOVA, que comprueba la homogeneidad del conjunto de las muestras. Se observa la inexistencia de diferencias significativas con excepción de la dosificación de 200 mg a t=24 horas ( $p = 0,046$ ). Para contrastar esta probabilidad, que se encuentra en el límite de la significación estadística ( $p <$

0,05) y averiguar entre qué series de resultados estaría la citada diferencia, se realiza la prueba de Scheffe, a partir de la cual se determina la inexistencia de diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de las tres series (Tabla 4).

Se concluye en establecer la estabilidad de mesilato de pralidoxima en suero fisiológico y su no interacción, adsorción o absorción, con contenedores de polietileno o PVC en las condiciones de ensayo y hasta las 24 horas.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Trissel, L.A. (1994) Handbook on injectable drugs. 8th ed. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists
2. CONCOMP® (1997) Container Compatibility. Compatibilidad del envase con el fármaco. B. Braun Medical, S.A.
3. Martens, H.J., P.N. De Goede & y A.C. Van Loenen (1990) *Am. J. Hosp. Pharm.* **47**: 369-73
4. Hansen, O.G. (1991) "PVC in the health care sector". *Med. Device Technol.* **June**: 18-23
5. Yliruusi, J.K., J.A. Uotila & E.R. Kristoffersson (1986) *Am. J. Hosp. Pharm.* **43**: 2795-9
6. Martindale (1993) The Extra Pharmacopoeia. 30ª ed. London, pág. 692
7. Schroeder, A., J. Digiovanni, J. Von Bredow & M. Heiffer (1989) *J. Pharm. Sci.* **78**: 132-6
8. Prue, D.G., R.N. Johnson & B.T. Kho (1983) *J. Pharm. Sci.* **72**: 751-6