

Deficiencias en la Calidad de la Cubierta Entérica de Comprimidos de Pantoprazol

María Eugenia OLIVERA, Carolina Beatriz ROMAÑU, Susana Andrea BREDA,
Daniel Alberto ALLEMANDI y Ruben Hilario MANZO *

Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba.
Ciudad Universitaria (5000) Córdoba, Argentina. Te/Fax: 0351-4334127

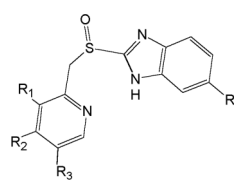
RESUMEN. Pantoprazol es un fármaco altamente inestable en medio ácido, corrientemente formulado como comprimido de liberación retardada. Se estudió la resistencia de la cubierta entérica de 5 marcas comerciales de comprimidos de pantoprazol (PP) 40 mg, a los que denominamos I-V. Se utilizó la metodología codificada por USP 26 y FA 7 para medicamentos con recubrimiento entérico, sometiendo los comprimidos a la etapa ácida del ensayo. La inspección visual (documentada fotográficamente) evidenció falta de integridad en la cubierta de I y V. El PP remanente fue valorado mediante una técnica de HPLC específica para PP en presencia de sus productos de degradación. Los porcentajes obtenidos fueron de $73,88 \pm 5,99$ y $86,47 \pm 11,25$ para I y V respectivamente de lo que se infiere que 26,12 y 13,53% del principio activo fue liberado y/o sufrió descomposición. En consecuencia, los comprimidos I y V no superan los requerimientos codificados. En situaciones reales ésta pérdida se traduciría en una disminución de la potencia del medicamento lo que comprometería seriamente su eficacia.

SUMMARY. "Enteric Coating Fails in Pantoprazol Tablets". Pantoprazole (PP) is a drug highly instable in acid media currently formulated as delayed release tablets. Resistance of the enteric coating in this media was studied in 5 commercial marks of PP 40 mg named I-V. The samples were tested according to the USP 26 and FA 7 re-release test subjecting them to the acid stage of the test. Visual inspection (documented by photography) showed cracks in the coatings of I and V. The remanent PP in the tablets was assessed by a stability indicating HPLC method. Obtained PP percentages were 73.88 ± 5.99 and 86.47 ± 11.25 for I and V respectively. From that result, it could be inferred that 26.12 y 13.53% of PP was released or discomposed during the acid stage. Therefore they didn't satisfy codified requirements. In real situations, that loss would be associated to a potency decrease of the product, whose efficacy could be seriously compromised.

INTRODUCCIÓN

Los prazoles actualmente utilizados en terapéutica, denominados inhibidores de la bomba protonica (IBP), presentan la misma estructura química básica (Figura 1).

Estos fármacos son utilizados en el tratamiento de desórdenes gastrointestinales donde es beneficioso una reducción de la secreción gástrica ácida ¹. Su estabilidad química en solución acuosa es limitada y dependiente del pH ². La velocidad de degradación aumenta a medida que disminuye el pH. A temperatura ambiente y medio ácido la vida media de degradación es de menos de 10 minutos; a pH 7 es aproximadamente 40 h y a pH 11 alrededor de 300 días. La



	omeprazol	lansoprazol	pantoprazol
R ₁	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃
R ₂	-OCH ₃	-OCH ₂ CF ₃	-OCH ₃
R ₃	-CH ₃	-H	-H
R ₄	-OCH ₃	-H	-OCF ₂ H
pK _{a1}	3.98	3.98	3.77
pK _{a2}	8.7	8.7	8.2

Figura 1. Estructura química y pKa de algunos de los inhibidores de la bomba protonica.

PALABRAS CLAVE: Disolución, Inhibidores de la bomba protonica, Intercambiabilidad, Liberación retardada, Medicamentos similares, Pantoprazol.

KEY WORDS: Delayed release, Dissolution, Interchangeability, Pantoprazole, Proton pump inhibitors, Similarity.

* Autor a quien dirigir la correspondencia. E-mail: rubmanzo@dqo.fcq.unc.edu.ar

Tabla 1 muestra la velocidad de degradación a 37 °C de los 3 IBP a pH 2 y 7 ². Lansoprazol se degrada con la mayor velocidad, seguido de omeprazol y pantoprazol.

	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol
pH 2	105 seg	85 seg	195 seg
pH 7	23 h	13 h	39 h

Tabla 1. Vida media de degradación de los inhibidores de la bomba protonica en solución acuosa a 37 °C.

A través de comunicaciones personales con profesionales de la medicina fuimos alertados de diferencias observadas por ellos en la eficacia terapéutica de los IBP entre las distintas marcas comerciales disponibles en nuestro país.

Dado que los IBP son inestables en medio ácido, las formulaciones de administración oral están diseñadas como sistemas de liberación retardada, ya sea bajo la forma de comprimidos (tal es el caso de pantoprazol) o bien como sistemas multiparticulados vehiculizados en cápsulas (omeprazol y lansoprazol).

En formulaciones con recubrimiento entérico se debe prestar especial atención al tiempo de residencia gástrica del medicamento. De un modo general puede decirse que los sistemas multiparticulados son evacuados desde el estómago de forma gradual y predecible ya que las partículas son lo suficientemente pequeñas como para atravesar el píloro contraído. Para unidades más grandes, como es el caso de comprimidos, se han descrito tiempos de residencia gástrica muy variables y poco predecibles, que oscilan entre 50 min y 12 h ²⁻⁷. La retención gástrica prolongada con frecuencia da lugar a alteraciones físicas y/o químicas de la cubierta polimérica que pueden comprometer su integridad.

Por definición, una cubierta entérica es aquella que permanece intacta en el estómago y exhibe baja permeabilidad a los fluidos gástricos pero se deshace fácilmente una vez que alcanza el intestino delgado ⁸. Estudios previos en comprimidos con cubierta entérica producidos en nuestro país mostraron una deficiencia en la calidad de la misma ⁹.

El objetivo del presente estudio fue verificar mediante ensayos *in vitro* la resistencia ácida de la cubierta entérica de pantoprazol, el que fue seleccionado para este fin dado que es formulado como comprimido.

La acción farmacodinámica del pantoprazol se produce en el último paso de la secreción gástrica. El ácido producido por las células parietales es bombeado hacia el canal secretorio

mediante un mecanismo que involucra el intercambio de protones por iones potasio con la participación de la enzima H⁺K⁺-ATPasa, localizada en la membrana entre el citosol y el canal secretor. Este ácido es vaciado en el lumen de la glándula y posteriormente en el estómago. Pantoprazol, que es un profármaco, difunde desde la circulación sistémica a las células parietales. Dado que es una base débil (pK_{a1} = 3,77), en las células parietales se particiona hacia el compartimiento ácido del canal secretor, donde se mantiene como un ión positivamente cargado. En ese entorno ácido se transforma en la sustancia activa sulfenamida, la que se enlaza covalentemente a los grupos sulfhidrido de la enzima, inactivándola en forma irreversible (Figura 2).

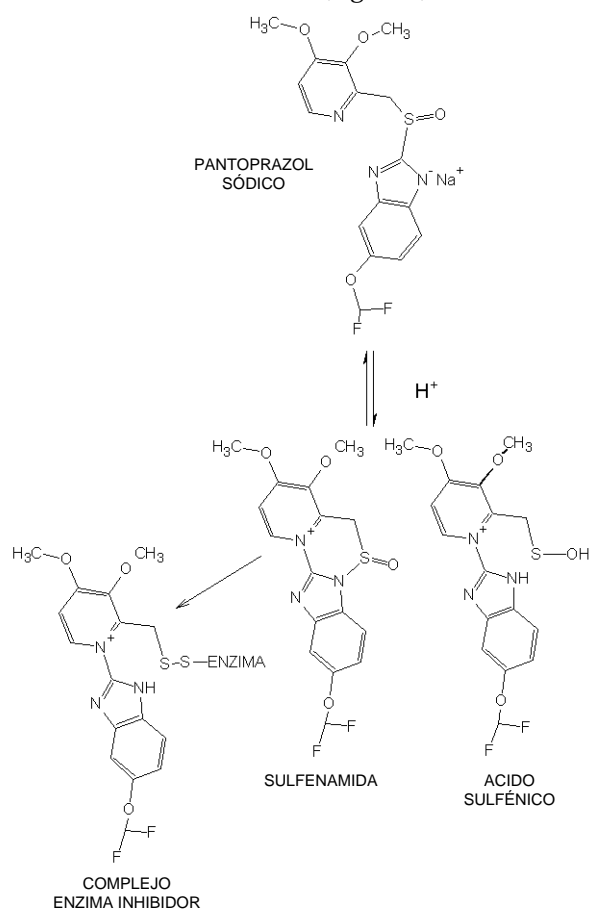


Figura 2. Conversión en medio ácido del profármaco pantoprazol al compuesto activo sulfenamida y su posterior unión a los grupos sulfhidrido de la enzima H⁺K⁺-ATPasa.

Las sulfenamidas formadas en el medio ácido, son compuestos muy reactivos ². Cuando la enzima no está disponible, como es el caso de ensayos *in vitro* o cuando el fármaco se expone a los fluidos estomacales, este compuesto reacciona con facilidad para formar productos de degradación, siendo los principales dos isómeros (Figura 3) con estructuras electrónicas alta-

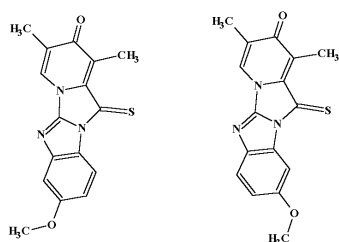


Figura 3. Productos de descomposición de pantoprazol en medio ácido.

mente conjugadas que los constituye en cromóforos fuertes y coloreados ².

Por lo expuesto puede inferirse que cualquier cambio que se produzca en la cubierta de los comprimidos durante el pasaje por el estómago comprometería la eficacia de estos medicamentos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Equipos

SR6 Dissolution Test Station. Hanson Research, PHmetro Orion 520 A, Cromatógrafo Spectra System P 2000, acoplado a detector de longitud de onda variable Spectra 200 e interfase Peak Simple Chromatography Data System SRI 202.

Materiales

Se analizaron muestras comerciales provenientes de 5 laboratorios diferentes, conteniendo pantoprazol sódico sesquihidrato equivalente a 40 mg de pantoprazol, las que se denominaron I, II, III, IV y V.

La solución de HCl utilizada como medio de liberación fue preparada por dilución de HCl concentrado (Cicarelli, Argentina), posteriormente titulada con solución valorada de NaOH y su volumen corregido de modo tal de obtener una concentración de 0.100 ± 0.005 N, tal como se describe en la sección de capítulos generales de la USP ¹⁰ y FA 7 ¹¹.

El acetonitrilo y el metanol utilizados para la preparación de la fase móvil fueron calidad HPLC (Sintorgan, Argentina). El pantoprazol puro utilizado como referencia estándar para la validación del método analítico no pudo ser obtenido de otra fuente y en consecuencia, el producto inyectable fue utilizado para la preparación de las soluciones estándares. De acuerdo con el prospecto contiene solo pantoprazol sódico como polvo liofilizado. El metilparabeno utilizado como estándar interno fue recristalizado de agua y secado a peso constante bajo vacío. Su pureza fue corroborada mediante punto de fusión, espectrofotometría UV y FTIR.

Diseño del estudio

El estudio fue diseñado en dos etapas. La primera, de índole cualitativa, fue realizada con las 5 marcas comerciales disponibles a los fines de constatar visualmente la integridad de la cubierta entérica durante el ensayo. Por ello, 3 comprimidos de cada marca comercial fueron sometidos a la etapa ácida del ensayo de liberación. Finalizado este periodo las muestras fueron cuidadosamente inspeccionadas en busca de evidencias de falta de integridad de la cubierta (deformación, fisuras, ruptura) y fotografiadas a los fines de documentar el estado de las mismas luego del ensayo.

La segunda etapa, de índole cuantitativa, fue realizada únicamente sobre aquellas marcas comerciales que mostraron evidencia física de falta de integridad en la cubierta. Para ello, 6 nuevas unidades de esas marcas comerciales fueron sometidas a la etapa ácida y posteriormente valoradas en forma comparativa con 6 comprimidos intactos (no expuestos al ensayo de liberación).

Ensayo de liberación

La metodología utilizada fue la codificada por USP 26 como etapa ácida del ensayo de liberación, indicada para medicamentos con recubrimiento entérico ^{10, 11}. Las condiciones utilizadas fueron: Medio de disolución: 1000 ml de HCl $0,100 \pm 0,005$ N, $37 \pm 0,5$ °C, aparato 2, 50 rpm, duración del ensayo: 2 h.

Valoración de los comprimidos

Dado que el principio activo tiene una vida media excesivamente corta en medio ácido, el porcentaje liberado fue calculado como la diferencia entre la valoración de comprimidos intactos y la de los comprimidos luego de haber sido sometidos a la etapa ácida del ensayo de liberación. Para la valoración los comprimidos fueron procesados de acuerdo a lo informado por Moustafa ¹²:

Comprimidos intactos

Cada comprimido analizado fue pulverizado en mortero hasta polvo fino. El polvo fue agitado con 2 ml de metanol y 48 ml de agua destilada, cuantitativamente trasvasado a un matraz y llevado a 100 ml con agua destilada. El pH de esta dispersión osciló entre 8,1 y 8,6. La dispersión fue filtrada por membrana de acetato de celulosa de 0,45 μ m. Seguidamente se colocaron en un matraz de 10 ml una alícuota (0,6 ml) de la porción filtrada, 0,2 ml de la solución del estándar interno; se llevó a volumen final con agua Milli Q y se inyectó para su cuantificación

en el HPLC. El mismo procedimiento se repitió sobre 6 comprimidos por cada marca comercial analizada y el resultado se expresa como el promedio de las 6 determinaciones. Este valor promedio fue tomado como referencia del 100% para expresar la valoración de los comprimidos sometidos a la etapa ácida para cada marca comercial.

Comprimidos sometidos a la etapa ácida del ensayo de liberación

Inmediatamente finalizado el tiempo estipulado para el ensayo, los comprimidos fueron retirados del medio, enjuagados con 1-2 gotas de NaOH 0.1 N (para eliminar cualquier exceso de ácido que pudiera afectar la estabilidad del fármaco) e inmediatamente pulverizadas en mortero para su posterior valoración, siguiendo la misma metodología previamente descrita para los comprimidos intactos. El porcentaje de pantoprazol liberado en esta etapa fue calculado como el porcentaje remanente en los comprimidos respecto de la valoración de los intactos. Se utilizó como criterios de aceptación los 3 niveles establecidos por USP 26^{10, 11}.

Análisis de pantoprazol

Las valoraciones de pantoprazol en los comprimidos fueron realizadas utilizando un método de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) previamente descrito, específico para pantoprazol en presencia de sus productos de degradación¹³. Se utilizó una columna de fase reversa (Allsphere ODS-1, 10 μ , 250 mm x 4,6 mm, Alltech Associates, INC) a temperatura ambiente. El detector fue fijado a 280 nm y una sensibilidad de 0,01 unidades de absorción de escala completa. La fase móvil, que consistió de 40% (v/v) de acetonitrilo en un buffer de fosfato dibásico de potasio 50 mM (ajustado a pH 7,00 \pm 0,05 con ácido fosfórico), fue filtrada a través de membrana de acetato de celulosa de 0,45 μ m y desgasificada mediante vacío y agitación magnética. La velocidad de flujo de la fase móvil fue de 1,6 ml/min y el volumen de inyección fue de 50 μ l. Una solución (1 mg/ml) del estándar interno, metilparabeno, fue preparada disolviendo 50 mg en 50 ml de metanol.

Se preparó una solución stock de pantoprazol (4 mg/ml) disolviendo en agua calidad Milli Q el contenido total de una ampolla de pantoprazol sódico liofilizado para inyección. El mismo lote del producto fue usado como estándar a lo largo de todo el estudio. Se prepararon 6 estándares de calibración diluyendo la solución

stock de pantoprazol con agua Milli Q de modo tal de obtener concentraciones de 4, 9, 15, 18 y 24 μ g/ml; cada una de ellas conteniendo 20 μ g de estándar interno por mililitro. Los gráficos de calibración estándar (área del pico en función de la concentración) fueron lineales ($r^2=0,9955$).

Luego de cada inyección el efluente de la columna fue monitoreado por 7 minutos. Los tiempos de retención para el estándar interno y pantoprazol fueron de aproximadamente 3 y 5 min, respectivamente (Figura 4).

Cada muestra se inyectó al menos por triplicado y los resultados se informan como el promedio de todas las inyecciones y su desviación estándar.

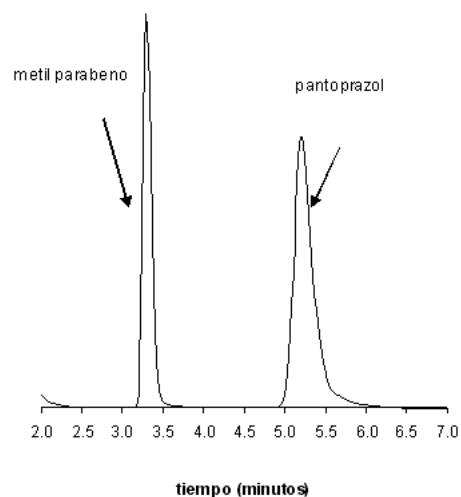


Figura 4. Cromatograma típico de pantoprazol.

RESULTADOS

Etapas cualitativa

Luego de la etapa ácida los comprimidos de los laboratorios II, III y IV no evidenciaron falla alguna en la cubierta entérica y por lo tanto no fueron posteriormente analizadas. Por su parte, los comprimidos de los laboratorios I y V mostraron ruptura de la cubierta. La Figura 5 muestra el estado de los comprimidos de ambos laboratorios al cabo de 2 h de ensayo.

El daño en la cubierta pudo ser observado a tiempos superiores a 1 hora de ensayo para los comprimidos del laboratorio I y de 1,5 h para los del laboratorio V. En los comprimidos del laboratorio I el daño en la cubierta se produjo en todas las unidades ensayadas en tanto que en los del laboratorio V mostraron un comportamiento más heterogéneo, observándose ruptura de la cubierta en algunos comprimidos y solo una decoloración de la misma en otros (Figura 5

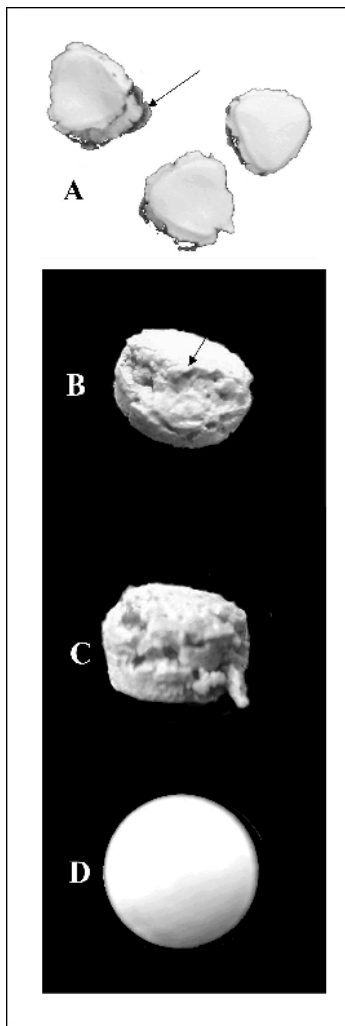


Figura 5. Fotografías de los comprimidos al finalizar la etapa ácida del ensayo de liberación. **A:** comprimidos del laboratorio I. **B, C y D:** comprimidos del laboratorio V. Las flechas señalan algunas de las zonas con oscurecimiento.

B, C y D). Tanto en los comprimidos del laboratorio I como en los del V, a través de las fisuras en la cubierta se observó una coloración oscura amarroada.

Etapa cuantitativa

Seis comprimidos de cada laboratorio (I y V) fueron sometidos a la etapa ácida del ensayo de liberación y luego procesados mediante el ensayo cuantitativo descrito previamente. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

DISCUSIÓN

Puede concluirse de la Tabla 2 que ninguna de las dos especialidades medicinales supera los requerimientos codificados por USP 26^{10, 11}. En efecto, el pantoprazol remanente en los comprimidos del laboratorio I fue de 74%, de lo que se infiere que un 26% de principio activo fue liberado y/o sufrió descomposición durante la etapa ácida. En el caso de los comprimidos del laboratorio V, aunque la proporción de pantoprazol remanente fue algo superior (86%) tampoco superaron los límites de aceptación. La mayor variabilidad en el porcentaje de fármaco activo remanente en éstos últimos puede asociarse a los diferentes grados de ruptura de la cubierta observados durante el ensayo.

Cabe destacar que el interior de los comprimidos antes de ser sometidos al ensayo es blanco. El color amarroado observado a través de las fisuras se debe probablemente a pantoprazol

Laboratorio	Valoración de los comprimidos luego de la etapa ácida		% liberado y/o descompuesto *	
	Promedio ± DE	Valores individuales	Promedio ± DE	Valores individuales
I	73.88 ± 5.99	73.03	26.12 ± 5.99	26.97 ^a
		67.23		32.77 ^a
		66.56		33.44 ^a
		78.22		21.78
		77.24		22.76
		81.01		18.99
V	86.47 ± 11.25	89.90	13.53 ± 11.25	10.10
		87.09		12.91
		103.80		-3.80 ^b
		85.05		14.95
		84.22		15.78
		68.78		31.22 ^a

Tabla 2. Valoración de comprimidos de pantoprazol (Laboratorios I y V) luego de la etapa ácida del ensayo de liberación. * La liberación se expresa como el porcentaje valorado tomando como referencia el promedio de la valoración de los comprimidos intactos. ^a Porcentajes de liberación superiores al 25% impiden que el ensayo supere el último nivel de aceptación de USP. ^b Este dato corresponde a un comprimido cuya cubierta no fue dañada durante el ensayo.

descompuesto por su contacto con el medio ácido. Para corroborar esto se dividieron comprimidos intactos en dos mitades, una de las cuales fue puesta en contacto con medio de disolución. Al cabo de un tiempo, la mitad expuesta al medio ácido se oscureció, tomando un tono similar al observado a través de las fisuras.

Las deficiencias observadas en la cubierta entérica, evidenciadas en la incapacidad para permanecer inalterada durante su contacto con el medio ácido, pueden tener su origen tanto en su composición cuali-cuantitativa como en el procedimiento de elaboración. Tal como se mencionó previamente, comprimidos de diclofenac con recubrimiento entérico también mostraron deficiencias en la cubierta ⁹. La información aportada por la ANMAT y por los prospectos acerca de los excipientes de las formulaciones de pantoprazol ensayadas en este estudio y de diclofenac evaluadas previamente, revelaron que los polímeros gastrorresistentes utilizados en la cubierta son eudragit[®] en algunos casos o acetofalato de celulosa en otros. De acuerdo con los datos de ambos estudios, no existiría a priori una relación entre la composición cualitativa de la cubierta y su resistencia ácida. Desafortunadamente, la falta de información disponible acerca de la composición cuantitativa y el

procedimiento de elaboración no permiten avanzar en este análisis.

De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio, dos h de permanencia en medio ácido implicaron en promedio una pérdida de principio activo de 26 y 13% para los comprimidos de los laboratorios I y V, respectivamente. En situaciones reales, esta pérdida se traduciría en una disminución de la potencia del medicamento, que se extendería aún más por la prolongación de su permanencia en el estómago.

En conclusión, los comprimidos de los laboratorios II, III y IV no presentaron evidencia de falta de integridad de la cubierta entérica durante la etapa ácida. Por el contrario los de los laboratorios I y V presentaron deficiencias en la cubierta durante esta etapa, lo que dio lugar al contacto de la droga con el medio ácido^a. Dado que pantoprazol es inestable en este medio, es altamente probable que una proporción significativa del principio activo liberado sea degradada, lo que se traduciría en una disminución de la potencia del medicamento que comprometería seriamente su eficacia.

Agradecimientos. Este trabajo fue subsidiado por una beca del Ministerio de Salud de la Nación "Ramón Carrillo Oñativia".

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Clinical Pharmacology[®] (2003) Gold Standard. Multimedia Inc. URL: <http://cp.gsm.com>
2. Pilbran, A. (2002) "Formulation of proton pump inhibitors". En *Modern Biopharmaceutics*[®] Versión 4.0 con Capsugel Library[®] (Choe S. & Amidon G. Ed) TSRL Inc. USA.
3. Brändström, A., P. Lindberg, N.Å. Bergman, I. Grundevik, L. Tekenbergs-Hjelte & K. Ohlson (1989) *Acta Chem. Scand.* **43**: 595-611.
4. Brändström, A., P. Lindberg, N.Å. Bergman, T. Alminger, K. Ankner, U. Ljunggren, B. Lamm, P. Nordberg, M. Erickson, I. Grundevik, I. Hagen, K.J. Hoffmann, S. Johansson, S. Larsson, I. Liöfberg, K. Ohlson, B. Persson, I. Skanberg & L. Tekenbergs-Hjelte (1989) *Acta Chem. Scand.* **43**: 536-611.
5. Tabata, T., T. Makino, T. Kashihara, S. Hirai, N. Kitamori & H. Toguchi (1992) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **18**: 1437-47.
6. Domstad, P.A., E.E. Kim, J.J. Coupal, R. Beihn, S. Yonts, Y.C. Chay, P. Mandelstam & F.H. DeLand (1980) *J. Nucl. Med* **21**: 1098-100.
7. Borin M. T., S. Khare, M.R. Beihn & M. Jay (1990) *Pharm Res.* **7**: 304-7.
8. Porter, S.C. & Ch. H. Bruno (1990) "Coating of pharmaceutical solid dosage forms" en *Pharmaceutical Dosage forms: Tablets*, Vol. 3. (Lieberman, Lackman y Schwartz Ed). Marcel Dekker NY, pág 114.
9. Olivera M.E., D.A. Allemandi & R.H. Manzo (2003) *Acta Farm. Bonaerense* **22**: 143-6.
10. United States Pharmacopoeia Ed. 26 (2003) Pharmacopoeial Convention, USA
11. Farmacopea Argentina 7^a Ed (2004) Codex Medicamentarius Argentino. 7^a Ed, Volumen 1. Ministerio de Salud (ANMAT), Argentina.
12. Moustafa, A.A.M. (2000) *J. Pharm. Biomed. Anal.* **22**:45-58.
13. Dentinger, P.J., Ch. F. Swenson & N.H. Anaizi, (2002) *Am. J. Health -Syst Pharm* 59: 953-6.
14. Casey D. L., K. M. Beihn, G. A. Digenis & M. B. Shambhu (1976) *J. Pharm. Sci.* **65**:1412-13.

^a Los datos obtenidos fueron puestos en conocimiento de la Autoridad Sanitaria mediante informe técnico presentado en el mes de julio del corriente año. En el mismo constan además de los resultados obtenidos, los nombres comerciales, números de lote y fechas de vencimiento de los medicamentos utilizados en este trabajo.