

ESTABILIDAD DE ZIDOVUDINA EN UNA SUSPENSION EXTEMPORANEA ORAL

Farmacéuticos F. Buontempo, E. Quiroga*, G. Parajó, G. Mato

RESUMEN

El Servicio de Farmacia tiene la responsabilidad de satisfacer los requerimientos de los pacientes que por su edad o patología no pueden ingerir medicamentos con formas farmacéuticas sólidas. El objetivo de este trabajo fue realizar una suspensión extemporánea oral de Zidovudina. La Farmacia Oncológica entrega medicamentos a pacientes HIV ambulatorios cada 15 días, para garantizar el cumplimiento terapéutico; por tal motivo, se tomó como período arbitrario 30 días, para el estudio de la suspensión. Se partió de cápsulas originales de Zidovudina y se midió la estabilidad de la suspensión oral de 10 mg/ml, a treinta días y a 4°C, 25°C y 37°C de temperatura, por técnica cromatográfica con HPLC. Zidovudina suspensión oral 10 mg/ml, resultó estable a 4°C, 25°C y 37°C de temperatura, durante 30 días.

Palabras clave: Zidovudina, suspensión oral, estabilidad

Medicina Infantil 1997; IV: 243 - 245.

ABSTRACT

The Pharmacy Department is responsible for supplying the drug requirements of patients who can not take certain solid oral drugs because of their age or pathological condition. The aim of this study was to develop an oral suspension of Zidovudine. The Oncology Pharmacy Department supplies ambulatory drugs for patients with HIV infection every 15 days in order to supervise the compliance. For this reason we choosed a 30 day period to study the suspension. The original capsules of Zidovudine were fractionated into an oral suspension of 10 mg/ml and the stability was measured by HPLC chromatography after 30 days at temperature of 4°C, 25°C and 37°C. Zidovudine as an extemporaneous oral suspension of 10 mg/ml remained stable after 30 days at temperature of 4°C, 25°C and 37°C.

Key words: Zidovudine, oral suspension, stability

Medicina Infantil 1997; IV: 243 - 245.

INTRODUCCION

El Servicio de Farmacia tiene la responsabilidad de satisfacer los requerimientos de los pacientes pediátricos que por su edad o patología, no sean capaces de ingerir medicamentos con formas farmacéuticas sólidas. Además, muchos medicamentos no están comercialmente disponibles en presen-

taciones pediátricas; o bien, en determinados momentos, el mercado no los puede proveer por causas diferentes. Así, se deben procurar formas alternativas en la administración de medicamentos y siempre que el principio activo lo permita, buscar la preparación de una forma farmacéutica líquida^{1,2} ya que otras técnicas de administración conllevan un potencial riesgo de error en la dosis. Esta adaptación a una forma farmacéutica líquida, requiere un estudio de estabilidad del principio activo. Se debe analizar la estabilidad:

a) química (el principio activo debe mantener su integridad química y su potencia dentro de los límites de tiempo especificados), b) física (aparencia,

Area Farmacia. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan
* Director Técnico del Laboratorio de Control de Calidad,
Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires
Recibido: 12-07-97 — Aceptado: 30-09-97
Correspondencia a: Gabriel Mato
Area Farmacia
Combate de los Pozos 1881 - (1245) Buenos Aires

uniformidad, suspendibilidad) c) microbiológica (resistencia al crecimiento microbiano), d) terapéutica (el efecto terapéutico debe permanecer sin cambio), e) toxicológica (no debe haber aumento de la toxicidad).

Factores que pueden afectar la estabilidad incluyen las propiedades de cada excipiente y factores del medio ambiente como luz, temperatura, aire y radiaciones. Similarmente otros factores como tamaño de partículas, pH, tipo de envase pueden influir en la estabilidad de la formulación³.

Como consecuencia de lo expuesto al preparar una forma farmacéutica líquida se deben considerar todos estos factores y evaluar la influencia de cada uno de ellos en el producto terminado.

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo fue determinar la estabilidad del principio activo de una formulación oral líquida extemporánea de Zidovudina (AZT) a partir de cápsulas originales de 100 mg. obtenidas comercialmente y comprobar el comportamiento de la suspensión al cabo de treinta (30) días.

MATERIAL y METODO

Se realizaron tres preparaciones independientes en tres frascos rotulados como 1, 2 y 3 de vidrio ámbar calidad Farmacopea⁴. La fórmula fue desarrollada en el hospital tomando como referencia o base la del laboratorio original⁵ y analizando posibles y probables interacciones entre los diferentes excipientes de las cápsulas y del jarabe, entre sí y con el principio activo, llegando luego de esta investigación a la siguiente fórmula cuali-cuantitativa:

AZT (10 cápsulas)	1.000 mg
Benzoato de Sodio	100 mg
Glicerina	5 ml
Esencia de Frutilla	0,1 ml
Jarabe Simple c.s.p.	100 ml

para obtener una concentración final de 10 mg/ml. Se realizó la valoración de AZT, a tiempo cero, inmediatamente después de la preparación, de cada uno de los tres frascos y luego se guardaron a tres temperaturas durante un mes, al cabo del cual se repitieron las valoraciones de AZT. Las muestras fueron ensayadas por duplicado. El pH fue medido en cada día del estudio. Las suspensiones fueron examinadas a cada tiempo de muestreo en cuanto a sus propiedades físicas, como cambios en su aspecto, olor y suspendibilidad.

La Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC; High Performance Liquid Chromatographic) es una técnica analítica, reconocida internacionalmente, que permite la separación de las distintas sustancias en estudio para su correcta identificación y determinación cuantitativa, por un método considerado selectivo y preciso. El tiempo de retención de la sustancia es una característica de identifica-

ción, y el área obtenida en el pico de la sustancia en estudio es directamente proporcional a su concentración; por lo tanto, relacionando el área de la muestra con el área del patrón se obtiene la concentración en la muestra en estudio.

El sistema HPLC utilizado se muestra en la Tabla 1.

TABLA 1: RESUMEN DEL SISTEMA ANALITICO POR CROMATOGRAFIA LIQUIDA DE ALTA RESOLUCION

Columna	ODS 125 x 4
Fase móvil	Acetonitrilo (20:80): Buffer pH 4.6 (fosfato monosódico 0.025 M)
Inyección	20 µl (de una solución de 40 mcg/ml en agua)
Flujo	1 ml/min
Detector	UV 266 nm
Tr. Aprox.	2.7 min

Dado que el tipo de vencimiento de un medicamento se obtiene prácticamente determinando el tiempo que transcurre hasta la disminución al 90 % del valor declarado del mismo, resulta razonable por las características del producto en estudio, tomar una pérdida de la concentración del principio activo del 10 % como límite de aceptabilidad.

RESULTADOS

Las observaciones físicas no revelan cambios substanciales. La disminución de la concentración de Zidovudina en la suspensión guardada a 4°C, 25°C y 37°C durante treinta días, no supera el 10 % de pérdida del principio activo, aunque fue mayor a 37°C. Los resultados, se observan en la Tabla 2.

TABLA 2: PORCENTAJES REMANENTE Y DE PERDIDA DE LA CONCENTRACION INICIAL PARA CADA UNA DE LAS CONDICIONES ENSAYADAS.

Muestra	Dato Inicial		30 días		Pérdida %
	pH	Título mg %	pH	Título mg %	
4°-8°C	4.75	933.9	4.69	927.6	0.67
25° C	4.77	882.3	4.66	865.4	1.91
37° C	4.83	994.6	4.75	929.5	6.54

DISCUSION

La diferencia de valores iniciales a tiempo cero (Dato inicial), entre los tres envases, puede tener su origen en las diferencias de contenido de las

cápsulas que se utilizaron en esta experiencia; no obstante, esto no invalida en absoluto la comparación entre los tres frascos, ya que estamos midiendo una disminución porcentual, que es la que finalmente es utilizada como criterio de aceptación o rechazo.

CONCLUSION

Zidovudina 10 mg/ml en una suspensión oral extemporánea fue estable a 4°C, 25°C y 37°C durante treinta días. En función de los resultados ob-

tenidos se aconseja el almacenamiento de esta solución extemporánea en heladera.

REFERENCIAS

1. Committee on Extemporaneous Formulations, ASHP, Special Interest Group on Pediatric Pharmacy Practice. Handbook on Extemporaneous Formulations. Bethesda, MD: American Society of Hospital Pharmacists; 1987
2. Nahata, MC; Morosco, RS; Hipple, TF: Stability of captopril in three liquid dosage forms. Am J Hosp Pharm; 1994; 51: 95 - 96.
3. ASHP. Draft guidelines on compounding of nonsterile products in pharmacies. Am J Hosp Pharm; 1993; 50: 1452 - 61.
4. Farmacopea USP XXIII
5. Drug Evaluation. MDX. Micromedex.