

Determinación de la estabilidad y esterilidad de enoxaparina diluida para su uso en pediatría

Trabajo realizado por:

Farm Wright J, Farm Muguerza A, Farm Querini C, Farm Pistaccio L, Farm Gnius A
Servicio de Farmacia. H.I.A.E.P. "Sor María Ludovica". La Plata. Buenos Aires. Argentina.

RESUMEN

Introducción: Enoxaparina sódica es un agente antitrombótico utilizado en pediatría para la profilaxis de la trombosis venosa profunda. En la actualidad las formulaciones comerciales disponibles son jeringas prellenadas sin conservantes de 20mg/0.2ml, 40mg/0.4ml, 60mg/0.6ml y 80mg/0.8ml en dosis no adecuadas para la pediatría. Desde la Unidad Mezclas Estériles (UME) del Servicio de Farmacia planteamos que la dilución de las formulaciones comerciales constituiría una solución rápida al problema aunque la estabilidad de la enoxaparina diluida no ha sido ampliamente evaluada.

Objetivo: Determinar la estabilidad y esterilidad de tres concentraciones diferentes de enoxaparina diluida.

Materiales y métodos: Se prepararon 48 muestras, contenidas en jeringas de tuberculina, de enoxaparina sin conservantes, diluida con cloruro de sodio 0.9% a tres concentraciones diferentes: 2000, 2667 y 4000 UAXa/ml. Se evaluó la estabilidad de las muestras en base a la reducción del potencial anticoagulante en el tiempo. Las determinaciones se reali-

zaron a las 48, 96 hs, 7 y 10 días luego de preparar las jeringas. Las muestras se conservaron entre 2-8°C sin fotoprotección hasta el momento del análisis. Cada muestra se analizó por duplicado. Por su parte, la esterilidad de la dilución se evaluó mediante cultivo en agar sangre durante 3 días a 37°C.

“

LA ENOXAPARINA DILUIDA BAJO CONDICIONES ASÉPTICAS EN LA UME, DEMOSTRÓ SER ESTABLE DURANTE POR LO MENOS 10 DÍAS Y ESTÉRIL, CONSTITUYENDO ESTA ESTRATEGIA UNA HERRAMIENTA DE GRAN UTILIDAD PARA SUPLIR LAS DEFICIENCIAS DEL MERCADO FARMACEUTICO Y OPTIMIZAR EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES NEONATOS Y PEDIÁTRICOS.

Resultados: Se expresan los valores obtenidos como porcentaje del valor teórico esperado. De las 24 muestras analizadas, la totalidad de las mismas demostró retener más del 90 % de la actividad anti-factor Xa, bajo las condiciones ensayadas, a excepción de la muestra correspondiente a 2667 UAXa/ml evaluada a las 48 hs del 2do ensayo, donde

se cometió un error de dilución, quedando descartados estos valores. No se obtuvo desarrollo en los cultivos realizados.

Conclusiones: La enoxaparina diluida bajo condiciones asépticas en la UME, demostró ser estable durante por lo menos 10 días y estéril, constituyendo esta estrategia una herramienta de gran utilidad para suplir las deficiencias del mercado farmacéutico y optimizar el tratamiento de los pacientes neonatos y pediátricos.

Stability and sterility assessment of diluted enoxaparin for use in pediatrics

Work made by:

Farm Wright J, Farm Muguera A, Farm Querini C, Farm Pistaccio L, Farm Gnius A
Servicio de Farmacia. H.I.A.E.P. "Sor María Ludovica". La Plata. Buenos Aires. Argentina.

ABSTRACT

Introduction

Enoxaparin sodium is an antithrombotic agent used in pediatrics for the prophylaxis of deep vein thrombosis (DVT). Currently, the available commercial formulas are preservative-free prefilled syringes with 20mg/0.2ml, 40mg/0.4ml, 60mg/0.6ml and 80mg/0.8ml in doses not suitable for use in pediatrics. The Sterile Compounding Unit of the Pharmacy Department proposes the dilution of commercial formulas, which would serve as a quick solution to the problem, although the stability of diluted enoxaparin has not been broadly assessed.

Objective

To determine the stability and sterility of 3 different concentrations of diluted enoxaparin.

Materials and methods. Forty-eight samples of preservative-free enoxaparin diluted with 0.9% sodium chloride to 3 different concentrations were prepared in tuberculin syringes: 2000, 2667 and 4000 UAXa/ml. Together with the Hematology Department, the stability of the samples was evaluated based on the reduction of anticoagulant potential over time. Such assessments were performed 48 hs, 96 hs, 7

days and 10 days after syringe preparation. The samples were kept between 2-8°C without photoprotection until the time of analysis. Each sample was analyzed in duplicate. Likewise, the sterility of the dilution was evaluated, in cooperation with Central Laboratory, with blood agar during 3 days at 37°C.

Results

The values obtained are expressed as a percentage of the theoretical expected value. All 24 samples analyzed proved to keep over 90% of anti-factor Xa activity under the conditions tested, except from the 2667 UAXa/ml sample analyzed after 48 hs of the second assay, where a dilution error was made, for which such values were disregarded. No growth was obtained in cultivations.

Conclusions

Diluted enoxaparin, under aseptic conditions at the Sterile Compounding Unit, proved to be stable during at least 10 days and sterile, being a strategic and useful tool to complete the deficiencies of the pharmaceuticals market and to optimize the treatment of neonate and pediatric patients.

Introducción: La enoxaparina sódica es un agente antitrombótico utilizado en pediatría para la profilaxis de la trombo-sis venosa profunda (TVP). Las dosis recomendadas se basan en el peso del paciente, pero la falta de una formulación pediátrica hace que la seguridad, reproducibilidad y dosificación ajustada al peso del paciente se dificulte con las presentaciones disponibles. En la actualidad las especialidades comerciales son jeringas prellenadas sin conservantes de 20mg/0.2ml, 40mg/0.4ml, 60mg/0.6ml y 80mg/0.8ml. La potencial consecuencia de errores de dosificación se agudiza debido a la vida media larga de la enoxaparina y la falta de un agente adecuado para reversión en caso de sobredosis. Desde la Unidad Mezclas Estériles (U.M.E.) del Servicio de Farmacia planteamos que la dilución de las formulaciones comerciales constituiría una solución rápida

al problema aunque la estabilidad de la enoxaparina diluida no ha sido suficientemente evaluada. La preparación diaria de las unidades diluidas implica una gran carga laboral y un posible desperdicio del fármaco, como así también obliga al paciente ambulatorio a acudir frecuentemente al hospital a retirar su medicación.

Objetivo: Determinar la estabilidad y esterilidad de tres concentraciones diferentes de enoxaparina diluida en solución fisiológica.

Materiales y métodos. En la U.M.E, bajo cabina de flujo laminar, se prepararon, utilizando técnica aséptica, 48 muestras, contenidas en jeringas de tuberculina,

de enoxaparina sin conservantes (Clexane^R de Sanofi Aventis Pty Ltd, Macquarie Park, NSW, Australia) diluida con cloruro de sodio 0.9% a tres concentraciones diferentes: 2000, 2667 y 4000 UAXa/ml.

En conjunto con el servicio de Hematología, se fijó una fecha de medición y en función de ésta se elaboraron las muestras 10 días, 7 días, 96hs y 48hs antes de la misma.

La elaboración de las muestras se llevó a cabo de la siguiente manera:

Para la concentración 4000 UAXA/ml: se tomó una jeringa de Clexane^R 4000 UAXA/0.4ml y se llevó a volumen final 1ml

con solución fisiológica en jeringa de tuberculina

Para la concentración 2667 UAXA/ml se tomó una jeringa de Clexane^R 4000 UAXA/0.4ml y se llevó a volumen final 1.5ml con solución fisiológica en jeringa de tuberculina

Para la concentración 2000 UAXA/ml se tomó una jeringa

de Clexane^R 4000UAXA/04ml y se llevó a volumen final 2ml con solución fisiológica en jeringa de tuberculina

Cada procedimiento se realizó por duplicado.

Las muestras se conservaron refrigeradas, entre 2-8°C sin fotoprotección hasta el momento del análisis. En el Servicio de Hematología, se midió la actividad de las muestras en base a la reducción del potencial anticoagulante en el tiempo, utilizando el ensayo cromogénico Hemos IL[®] para determinar la actividad anti-factor Xa. Las contramuestras quedaron almacenadas en la U.M.E. Las determinaciones se realizaron a las 48, 96 hs, 7 y 10 días luego de elaborar las jeringas.



DETERMINAR LA ESTABILIDAD Y ESTERILIDAD DE TRES CONCENTRACIONES DIFERENTES DE ENOXAPARINA DILUIDA EN SOLUCIÓN FISIOLÓGICA.

El mismo ensayo se repitió al cabo de un mes, pero en este caso, el tiempo de 96 hs se reemplazó por 72 hs por razones operativas. Las diferentes muestras a diferentes concentraciones y tiempo de almacenamiento fueron ajustadas mediante diluciones con el fin de obtener plasmas con concentraciones de 1,25 UAXa/ml, tomando este valor como valor teórico. Cada muestra se analizó por duplicado. En forma complementaria, la esterilidad de las diluciones se evaluó, con la colaboración del Laboratorio Central del Hospital, mediante el cultivo en agar sangre durante 3 días a 37°C.

Resultados. En Tabla 1 se muestran los valores obtenidos expresados como porcentaje del valor teórico esperado, habiéndose realizado el promedio previamente de los valores por duplicado obtenidos para cada concentración a cada tiempo. De las 24 muestras analizadas, la totalidad de las

mismas demostró retener más del 90 % de la actividad anti-factor Xa, bajo las condiciones ensayadas, a excepción de la muestra correspondiente a 2667 UAXa/ml evaluada a las 48 hs del 2do ensayo, donde se cometió un error de dilución, quedando descartados estos valores. Así, durante el 1er ensayo, a 2000 UAXa/ml, la actividad determinada fue de 94.88, 99.56, 97.56 y 103.80%; a 2667 UAXa/ml de 101.56, 103.00, 102.08, 103.00%; y a 4000 UAXa/ml de 105.00, 103.56, 100.12 y 97.52%, a las 48, 96 hs, 7 y 10 días, respectivamente; mientras que durante el 2do ensayo, los valores obtenidos fueron 97.76, 106.78, 94.00 y 94.20% para 2000 UAXa/ml; 108.08, 98.40 y 95.44% para 2667 UAXa/ml; y 100.16, 102.6, 100.44 y 95.00% para 4000 UAXa/ml, a las 48, 72hs, 7 y 10 días respectivamente. No se obtuvo crecimiento en los cultivos realizados.

primer ensayo

Tiempo	2000 U/ml 1				2667 U/ml 1				4000 U/ml 1			
			% desv 1	% desv 2			% desv 1	% desv 2			% desv 1	% desv 2
10 Dias	1,292	1,303	4,1	5,3	1,336	1,239	8,6	-1,1	1,265	1,233	1,5	-1,7
7 Dias	1,238	1,201	-1,3	-4,9	1,276	1,276	2,6	2,6	1,273	1,236	2,3	-1,4
96 Hs	1,265	1,224	1,4	-2,6	1,293	1,282	4,3	3,2	1,31	1,279	6	2,9
48 Hs	1,204	1,168	-4,7	-8,2	1,276	1,268	2,6	1,8	1,299	1,326	4,9	7,6

segundo ensayo

segundo ensayo

Tiempo	2000 U/ml 1				2667 U/ml 1				4000 U/ml 1			
			% desv 1	% desv 2			% desv 1	% desv 2			% desv 1	% desv 2
10 Dias	1,18	1,175	-7,1	-7,5	1,196	1,19	-5,4	-6	1,2	1,175	-5	-7,5
7 Dias	1,175	1,175	-7,6	-7,5	1,2	1,26	-5	1	1,306	1,205	5,6	-4,5
72 Hs	1,378	1,294	12,7	4,4	1,327	1,375	7,7	12,5	1,295	1,27	4,5	2
48 Hs	1,208	1,234	-4,3	-1,6	ERROR DILUCION LAB				1,266	1,238	1,6	-1,2

Discusión: Si bien existe un estudio en el que se evalúa la estabilidad de enoxaparina diluida, en el mismo, las muestras fueron diluidas en agua estéril a una única concentración mientras que en este ensayo se utilizó como diluyente solución fisiológica a tres concentraciones diferentes, adecuándose a las dosis solicitadas para nuestros pacientes neonatos y pediátricos. Si bien el ensayo de esterilidad utilizado no corresponde al descrito en Farmacopea Argentina VII Ed (tioglicolato, caldo tioglicolato alternativo, caldo digerido de Caseína-Soja), por ser esta preparación una

fórmula magistral se consideró suficiente realizar control de esterilidad con los medios que se tenían a disposición, lo que aseguró las condiciones necesarias para los objetivos planteados.¹⁻²

Conclusiones: La enoxaparina diluida bajo condiciones asépticas en la U.M.E., demostró ser estable durante por lo menos 10 días y estéril, constituyendo esta estrategia una herramienta de gran utilidad para suplir las deficiencias del mercado farmacéutico y optimizar el tratamiento de los pacientes neonatos y pediátricos.

Referencias bibliográficas

- 1- Dager WE, Gosselin RC, King JH, Christensen CL, Owings JT, Larkin EC. Anti Xa Stability of Diluted Enoxaparin for Use in Pediatrics. *Ann Pharmacother* 2004;(38):569-573
- 2- Farmacopea Nacional Argentina. *Codex Medicamentarius Argentino*. Ministerio de Salud A.N.M.A.T. Séptima edición. Volumen I 370. Ensayos de esterilidad. Pag. 139-145