

HOW TO:

COMPATIBILIDAD PARABENES-SORBITOL

Pregunta

Estamos revisando algunas guías de elaboración de soluciones y suspensiones orales y nos ha surgido la duda sobre la compatibilidad de algunos excipientes. Según el Handbook of Pharmaceutical Excipients (6a edición) son incompatibles Nipagin®/Nipazol® con sorbitol y hemos detectado que en alguna de nuestras preparaciones se mezclan estos componentes (entre ellas, hidralazina 10 mg/mL e isoniazida 50 mg/mL). ¿Se sabe si esta incompatibilidad puede alterar la estabilidad de la preparación? ¿Es preferible utilizar alternativas con "vehículos listos para usar"?

29/01/2021

Respuesta

La interacción entre polioles (entre los que se encuentra el sorbitol y el glicerol) y conservantes tipo parabenes ha sido demostrada en varios estudios. (1,2,3) La interacción se debe a reacciones entre el grupo hidroxilo del poliol y el parabeno de la formulación, generándose subproductos de trans-esterificación. Esta degradación ocurre a altas temperaturas y a pH alcalino.

Es importante documentar y validar la estabilidad de fórmulas que contengan esos excipientes. En el Grupo de Farmacotecnia, hemos podido comprobar la estabilidad de estas fórmulas con estos excipientes bajo determinadas condiciones:

Con respecto a Hidralazina, se llevó a cabo un estudio de estabilidad físicoquímica siguiendo las recomendaciones de las guías ICH, así como microbiológico siguiendo las especificaciones de USP-34, referente al Examen Microbiológico de Productos No Estériles. Las condiciones a estudiar eran tres: en refrigeración (2-8°C), a temperatura ambiente (25±2°C) y a 40 °C, todo ello durante 90 días.

Se escogió para ello la fórmula a 10 mg/ml, con sorbitol y agua conservante sin

propilenglicol (que contiene parabenes), basándonos en la publicada en la USP, que le asignaban 30 días de caducidad, probablemente por falta de estudios. En nuestro estudio pudimos asignar finalmente un periodo de validez de 60 días en nevera y 30 días una vez abierto el envase. En esta fórmula el pH debe estar entre 3-5. Esta fórmula está en proceso de revisión final para publicación en el Formulario Nacional.

Lo mismo sucedió con isoniazida, se llevó a cabo un estudio de estabilidad bajo las mismas condiciones planteadas que con hidralazina. Demostró ser estable durante 60 días en nevera (30 días una vez abierto el envase), y el pH debe estar comprendido entre 6-7. Esta formulación ha sido recientemente publicada en el Formulario Nacional.

No es extraña la interacción de excipientes conservantes con otros excipientes presentes en las formulaciones orales. En Trissel también se documenta la interacción de los parabenes con excipientes tan comunes como carmelosa sódica, ya que pueden adsorberse a los mismos reduciéndose la efectividad antimicrobiana.

También es importante tener en cuenta que determinados excipientes conservantes pueden afectar incluso a la estabilidad físicoquímica del principio activo. Esto nos sucedió en el estudio de estabilidad de clonidina, en que utilizamos como conservante sorbato potásico: Las formulaciones que no contenían conservante fueron estables durante los 90 días de estudio en las tres condiciones de temperatura estudiadas. Sin embargo la presencia del conservante y las altas temperaturas favorecían el proceso de inestabilización de clonidina degradándose a los 10 días de estudio.

Por todas estas razones, es fundamental llevar a cabo no solo la validación galénica no estudiar la estabilidad de las formulaciones, con el fin de caracterizar todos estos aspectos que pueden influir y condicionar la estabilidad de la formulación final.



HOW TO:

COMPATIBILIDAD PARABENES-SORBITOL

Bibliografía

1. Hensel A, Leisenheimer S, Müller A, Busker E, Wolf-Heuss E, Engel J. Transesterification reactions of parabens (alkyl 4-hydroxybenzoates) with polyols in aqueous solution. *J Pharm Sci.* 1995 Jan;84(1):115-8. doi: 10.1002/jps.2600840126. PMID: 7714732.

2. Ma M, DiLollo A, Mercuri R, Lee T, Bundang M, Kwong E. HPLC and LC-MS studies of the transesterification reaction of methylparaben with twelve 3- to 6-carbon sugar alcohols and propylene glycol and the isomerization of the reaction products by acyl migration. *J Chromatogr Sci.* 2002 Mar;40(3):170-7. doi: 10.1093/chromsci/40.3.170. PMID: 11954655.

3. Thompson MJ, Fell AF, Clark BJ, Robinson ML. LC studies on the potential interaction of paraben preservatives with sorbitol and glycerol. *J Pharm Biomed Anal.* 1993 Mar;11(3):233-40. doi: 10.1016/0731-7085(93)80202-c. PMID: 8518323.

Marta García Palomo

01/02/2021

