

Estabilidad de la Mitomicina-C en soluciones de glucosa 5% y glucosa 20%

VALCUENDE-ROSIQUE A, ORTEGA-ARMIÑANA A, SOCORÓ-YUSTE B, NAVALÓN-BONO A, SÁNCHEZ-ALCARAZ A
Pharmacy Service, Hospital Universitario de la Ribera, Carretera de Corbera s/n, Alzira, Valencia, Spain.

Fecha de recepción: 30/05/2023 - Fecha de aceptación: 03/07/2023

FIRST ONLINE

RESUMEN

Introducción: Mitomicina-C está aprobada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para administración intravenosa e intravesical. La Mitomicina-C puede administrarse diluida en glucosa 20% tal y como aparece en la ficha técnica. El objetivo de este estudio es determinar la estabilidad de la Mitomicina-C en glucosa 5% y glucosa 20%, almacenada a temperatura ambiente y protegida de la luz.

Material y métodos: Se prepararon seis disoluciones de Mitomicina-C 0,2 mg/mL, tres en glucosa 5% y tres en glucosa 20%. La cantidad remanente de Mitomicina-C se midió mediante HPLC inmediatamente después de la preparación y posteriormente a diferentes tiempos de almacenamiento. Se aplicó una cinética de degradación de pseudo-primer orden y las curvas se ajustaron por regresión lineal. A partir del tiempo de estabilidad se calculó T90

mediante la pendiente (Kd) de la recta: $T90 = 0,105/Kd$.

Resultados: La estabilidad en glucosa 5% fue de 97 minutos y en glucosa 20% de 13 minutos. La degradación de Mitomicina-C se incrementa cuando aumenta la concentración de glucosa, por lo que estos resultados se contradicen con la ficha técnica del producto. La baja estabilidad de la Mitomicina-C en glucosa 20% podría considerar modificar el resumen técnico de características del producto "Mitomicina Accord® 20mg" eliminando el uso de glucosa 20% como solvente con el objetivo de emplear NaCl 0,9% como único vehículo recomendado.

Conclusiones: En base a la poca estabilidad de las disoluciones de Mitomicina-C 0,2mg/mL en glucosa 20%, sería recomendable modificar la ficha técnica "Mitomicina Accord® 20 mg polvo para solución intravesical y para solución inyectable" con el objetivo de garantizar la estabilidad fisicoquímica de la solución.

Palabras clave: **Mitomicina-C, estudio de estabilidad, ficha técnica, glucosa 20%**

Stability of mitomycin-c in 5% glucose and 20% glucose solutions.

SUMMARY:

Introduction: Mitomycin-C is approved by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS) in two preparations for intravenous and intravesical administration. Mitomycin could administered diluted in 20% glucose as it appears in the summary of product characteristics. The aim of this study is to determine the stability of Mitomycin-C in 5% glucose and 20% glucose, stored at room temperature and protected from light.

Methods: Six solutions of Mitomycin-C 0.2 mg/mL were prepared, three

in 5% glucose and three in 20% glucose. The amount of Mitomycin-C was measured by HPLC immediately after preparation and then at different storage times. Pseudo-first order degradation kinetics was applied and the curves were fitted by linear regression. From the stability time T90 was calculated from the slope (Kd) of the straight line: $T90 = 0.105/Kd$.

Results: Stability in 5% glucose was 97 minutes and in 20% glucose was 13 minutes. The degradation of Mitomycin-C increases when glucose

concentration raises. These results are not in agreement with the summary of product characteristics. The low stability of Mitomycin-C in glucose at 20% could consider the modification of the technical data sheet of the product "Mitomycin Accord® 20mg" by removing the use of 20% glucose as a solvent and leaving NaCl 0.9% as the only recommended vehicle.

Conclusions: Based on the poor stability of solutions of Mitomycin C 0.2mg/mL in glucose 20%, it would be advisable to modify the data sheet "Mitomycin Accord® 20 mg powder for intravesical solution and for injectable solution" with the objective guarantee the physicochemical stability of the solution.

Keywords: **Mitomycin-C, stability study, technical summary of product characteristics, glucose 20%.**

INTRODUCCIÓN

La mitomicina-C (MMC) es un antibiótico con efecto antineoplásico aislado a partir de *Streptomyces caespitosus*. Se presenta en una forma inactiva que requiere activación para dar lugar a un agente alquilante trifuncional que inhibe la síntesis de ADN y proteínas¹.

MMC está aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en dos preparados comerciales (Mitomicina 20mg Accord® y Mitomicina 40mg Medac®) para administración intravenosa en el tratamiento de diferentes tumores malignos (gástrico, mamario, pancreático...) y por vía intravesical para la prevención de recurrencias en el carcinoma vesical superficial después de la resección transuretral.

Mitomicina Accord® contiene manitol como excipiente y se reconstituye con NaCl 0,9% o glucosa 20% cuando se usa por vía intravenosa y con NaCl 0,9% o tampón fosfato pH=7,4 para uso intravesical¹. Otras MMC disponibles en el mercado como Mitomicina Medac® se reconstituyen con agua para inyección para uso intravenoso y con NaCl 0,9% para uso intravesical² sin realizar mención alguna a una posible dilución con glucosa 20%.

La estabilidad de las mezclas de MMC depende del pH, composición del vehículo utilizado para su reconstitución, concentración final, condiciones de almacenamiento, luz y temperatura^{3,4}. La estabilidad de estas mezclas en la práctica clínica es un área de interés por su elaboración centralizada en el Servicio de Farmacia Hospitalaria para obtener la máxima seguridad y eficacia. Los datos de estabilidad suelen ser contradictorios o insuficientes, y además, la industria farmacéutica no suele extender los estudios de estabilidad después de la comercialización del fármaco, ya que solo se dispone de los necesarios para su autorización y registro⁵.

La MMC es muy estable en solución a pH neutro, pero sufre una descomposición más rápida a pH ácido y básico. Tal descomposición es compleja y dependiente del pH, produciendo diferentes productos de descomposición en soluciones ácidas y básicas⁶.

El pH de máxima estabilidad de MMC se sitúa entre 6,5 y 7, con un comportamiento cinético bifásico (7). A pH 7 existe una pérdida del 10% de MMC en 7 días a temperatura ambiente y a pH superior a 8 se produce una hidrólisis alcalina produciendo una degradación temprana de la misma. El perfil de degradación de MMC en función del pH presenta un punto de inflexión a pH 12,4 debido a una tautomerización ceto-enólica de MMC, coincidente con el valor de $pK_a=12,44^{8-10}$.

Se ha informado de una menor estabilidad de MMC en soluciones de glucosa 5% en comparación con soluciones de Ringer o NaCl 0,9% debido a un pH inferior por parte de las disoluciones de glucosa⁷. Sin embargo, la ficha técnica de Mitomicina Accord® indica que debe reconstituirse con NaCl 0,9% o glucosa 20% cuando su uso sea por vía intravenosa y con NaCl 0,9% o tampón fosfato a pH=7,4 para uso intravesical¹.

El pH de las disoluciones de glucosa 20% es más ácido que el de las disoluciones de glucosa 5% debido a su mayor concentración, por lo que cabría esperar una menor estabilidad de la MMC en esta disolución.

En base a esto, el objetivo del presente estudio es determinar la estabilidad fisicoquímica de las mezclas de MMC en disoluciones de glucosa 5% y glucosa 20% con

una concentración de 0,2mg/mL, almacenadas a temperatura ambiente y protegidas de la luz.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizó MMC 1 mg/mL, vial de 40 mg, Mitomicina Accord® lote PYO3364. Como vehículo se utilizaron las siguientes soluciones: glucosa 5% 100mL, envase de plástico, lote 20RAG009 (Fresenius Kabi) y glucosa 20% 500mL, envase de vidrio, lote 19QMA050 (Fresenius Kabi).

Se prepararon disoluciones 0,2 mg/ml de MMC en glucosa 5 % y glucosa 20 % a partir de los viales según las recomendaciones de procesamiento del fabricante.

Se prepararon un total de 6 disoluciones, 3 correspondientes a glucosa 5% y 3 correspondientes a glucosa 20%. Cada uno de ellos fue debidamente identificado con una etiqueta, indicando la solución utilizada, temperatura de almacenamiento (ambiente) y tiempo de almacenamiento.

El contenido de MMC en cada una de las 6 disoluciones se analizó por triplicado a los 50, 100, 150, 200 minutos para la solución de glucosa 5 % y a los 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240 minutos para la solución de glucosa 20 %.

El contenido de MMC se evaluó mediante una técnica de cromatografía de alta resolución (HPLC), utilizando un sistema modular (D-7000IF Merck-Hitachi®) que consta de una bomba automática (Pump L-7100), detector ultravioleta (UV Detector L-7400), inyector automático (Auto-sampler L-7200), módulo de interfaz (D-7000) y sistema de integración (HPLC System Manager). Se establecieron las siguientes condiciones cromatográficas: columna C-18 de fase estacionaria, tamaño de partícula 5 μ m y longitud 20 cm (LiChroCART® 250-4, Merck-Hitachi); fase móvil compuesta por tampón fosfato 10 mmol/L pH=6,5 y metanol (70:30 v/v) calidad HPLC en modo isocrático con caudal constante de 1mL/min; volumen de inyección de 50 μ L; longitud de onda de 365 nm y tiempo de retención de 15 min.

Las concentraciones de MMC se determinaron a partir de las áreas de los picos cromatográficos y se expresan como porcentaje remanente de la cantidad inicial a tiempo cero (inmediatamente después de la preparación). Los valores de MMC obtenidos corresponden al valor medio de las tres unidades de cada disolución.

Las curvas remanentes de MMC con respecto al tiempo para cada solución de glucosa se ajustaron asumiendo una cinética de degradación de pseudo primer orden^{2,5} y se analizaron por regresión lineal, donde la pendiente de la ecuación corresponde a la constante de degradación (Kd).

El tiempo de estabilidad (T_{90}), tiempo en el que permanece el 90% de la cantidad inicial, se calculó a partir de la ecuación: $T_{90} = 0,105/Kd$.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La técnica cromatográfica utilizada mostró una precisión >92% (coeficiente de variación 2%-6%) con un coeficiente de correlación de $r^2=0,99$.

Las figuras 1 y 2 muestran la representación gráfica de la cantidad remanente de MMC durante el tiempo de estudio en las disoluciones de glucosa.

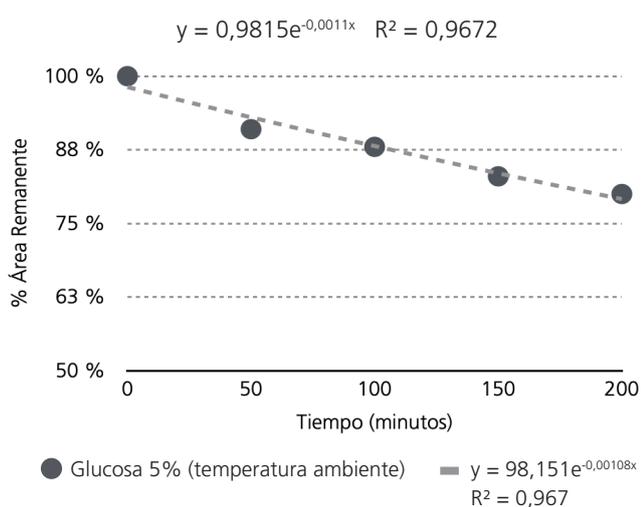
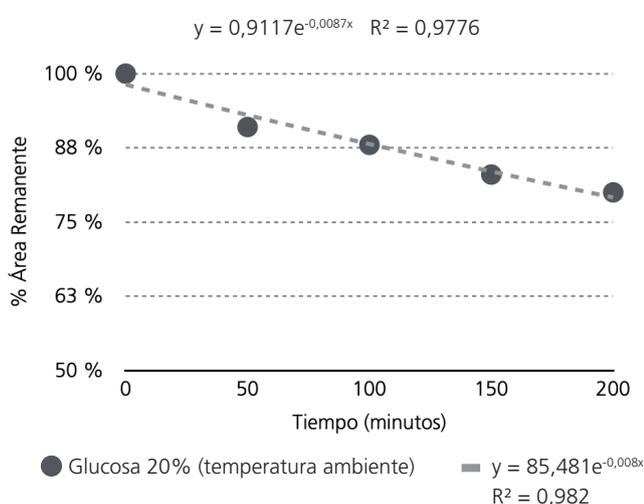
Los tiempos de estabilidad de la MMC obtenidos en glucosa 5% rondan los 90 minutos (Tabla 1) y son similares a los descritos en otros estudios^{7,12}. Estos tiempos obtenidos muestran una estabilidad muy inferior en compara-

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de las soluciones de MMC 0,2mg/mL.

	R ²	Kd (min ⁻¹)	T ₉₀ (min)
Glucosa 5%	0,967	1,08x10 ⁻³	97 minutos
Glucosa 20%	0,982	8x10 ⁻³	13 minutos

ción con las disoluciones de NaCl 0,9% donde los tiempos de estabilidad oscilan desde 12 horas hasta 15 días⁸⁻¹⁵.

La estabilidad de MMC disminuye con el aumento de la concentración de glucosa. El valor de estabilidad de MMC a temperatura ambiente en glucosa 20% no alcanza los 15 minutos (Tabla 1). Sin embargo, estos resultados contrastan con las indicaciones de la ficha técnica de Mitomicina Accord® que establece que "el contenido del vial debe reconstituirse con una solución salina o de glucosa al 20%"¹.

Figura 1. Evolución de la estabilidad de la MMC en Glucosa 5%**Figura 2. Evolución de la estabilidad de la MMC en Glucosa 20%**

No se ha encontrado evidencia hasta el momento de estudios que avalen la estabilidad de MMC en glucosa 20%⁴. Por otro lado, la ficha técnica de glucosa 20% Fresenius Kabi recoge las siguientes indicaciones: "Nutrición parenteral, cuando la ingesta de alimentos por vía oral sea limitada, deshidratación hipertónica o en los casos en los que sea necesario normalizar las alteraciones iónicas por exceso, alteraciones en los hidratos de carbono metabolismo"¹³. Por lo que no estaría indicado su uso con el objetivo de realizar disoluciones de fármacos.

En el ámbito hospitalario, el tiempo transcurrido entre la preparación de la MMC y su administración al paciente supera el tiempo de estabilidad encontrado, no siendo recomendable utilizar glucosa 20% para diluir el vial de MMC.

CONCLUSIÓN

En base a la poca estabilidad de las diluciones de Mitomicina-C 0,2mg/mL en glucosa 20%, sería recomendable modificar la ficha técnica "Mitomicina Accord® 20 mg polvo para solución intravesical y para solución inyectable" con el objetivo de asegurar la estabilidad fisicoquímica de la dilución.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Mitomicina Accord® 20mg polvo para solución intravesical y solución inyectable. Revisión febrero 2017 (https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/80513/P_80513.html).
- Mitomicina Medac® 40mg polvo para solución intravesical y para solución inyectable EFG. Revisión Enero 2021 (https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/81602/P_81602.html).
- Monografía Mitomicina C. Stabilis 4.0 (<https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=84&codeLangue=SP-sp>).
- Trissel's™ 2 Clinical Pharmaceutics Database Original Editions, Copyright 2001-2014 Lawrence A. Trissel. (<https://online.lexi.com/lco/action/ivcompatibility/trissels>).
- Actualización de la estabilidad de los medicamentos citostáticos y otras mezclas intravenosas aplicando la metodología de la matriz de riesgo para la elaboración de medicamentos estériles Ángela Usaralde-Pérez, Piedad Toro-Chico y Montserrat Pérez-Encinas. Farm Hosp. 2016;40(4):260-271.
- Edwards D, Selkirk AB, Taylor RB. Determination of the stability of Mitomycin C by high performance liquid chromatography. Int J Pharm 1979; 4:21-26.
- Izquierdo Hernández M, Sánchez Alcaraz A Abad Gimeno J, Jiménez Torres NV. Estabilidad de la Mitomicina C en mezclas intravenosas. XXVIII Congreso Nacional de la Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales, Barcelona, septiembre 1983. AEFH, Madrid, 1984, 231-236.
- Beijnen JH, den Hartigh J, Underberg WJ. Quantitative aspects of the degradation of mitomycin C in alkaline solution. J Pharm Biomed Anal, 1985; 3(1):59-69.
- Beijnen JH, Underberg WJ. Degradation of mitomycin C in acidic solution. Int J Pharm. 1985; 24:219-229.
- Beijneb JH, Rosing H. Stability of mitomycin in infusión fluids. Arch Pharm Chemi Eci Ed. 1985; 13:58-66.
- Quebbeman EJ, Hoffman NE, Ausman RK, Hamid AA. Stability of mitomycin admixtures. Am J Hosp Pharm. 1985; 42(8):1750-4.
- Valcuende Rosique A, Cebrián Lara L, Sánchez Alcaraz A. Stability study of mitomycin c eye drops depending on the solvent and storage temperature by hplc-uv. Eur J Clin Pharm 2022. Impres.
- Ficha técnica glucosa Fresenius Kabi 20% solución para perfusión. (https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/38403/FT_38403.html)



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconomiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.