

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica**



**ESTABILIDAD DE FÓRMULAS MAGISTRALES DE  
METADONA Y CAPTOPRIL**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

María Jesús Escribano García

Bajo la dirección de los doctores

Juan José Torrado Durán

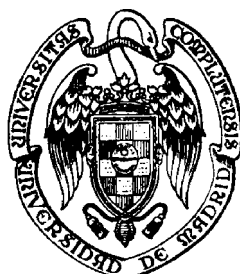
Santiago Torrado Durán

**Madrid, 2004**

**ISBN: 84-669-2511-2**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**FACULTAD DE FARMACIA**



**DEPARTAMENTO DE FARMACIA  
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA**

**ESTABILIDAD DE FÓRMULAS MAGISTRALES DE**  
**METADONA Y CAPTOPRIL**

**MEMORIA DE TESIS DOCTORAL  
MARÍA JESÚS ESCRIBANO GARCÍA**



**ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE FÓRMULAS MAGISTRALES DE  
METADONA Y CAPTOPRIL**

La presente memoria experimental y bibliográfica para optar al grado de Doctor en Farmacia, elaborada por **D<sup>a</sup>. María Jesús Escribano García** ha sido realizada en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la U.C.M., bajo la dirección conjunta del **Dr. D. Juan José Torrado Durán** y del **Dr. D. Santiago Torrado Durán**.



Gracias a todos aquellos que han hecho posible la realización de este trabajo, y en especial:

A mis directores de tesis Juan José Torrado y Santiago Torrado, por aceptarme como doctorando y dirigir mi tesis durante estos años.

A la Junta de Gobierno del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid, por permitir que pudiera realizar estos estudios.

A mis compañeros de trabajo Antonio Casas, Celia Martínez, Pilar Herrera y Esperanza Ortiz, puesto que sin su apoyo y ayuda habría sido imposible realizar este trabajo.

A mis compañeras de Departamento y amigas Isabel Rodríguez y Eva Suero, gracias por comprenderme durante los momentos difíciles.

A Piluca y Susi porque siempre estaban dispuestas a ayudarme con el material necesario para la parte experimental.

A Miguel Gil Tuduri, que me animó e impulsó a realizar estos estudios desde el principio.

A todos aquellos farmacéuticos compañeros, que conociendo mi intención, tanto me animaron a continuar con mis estudios y trabajos de investigación.

A mis suegros y en especial a Casildo, una excelente persona a quien imitar y que con tanto interés siempre estaba dispuesto a escucharme, por no haber dejado de insistir para que perseverara en el desarrollo de esta tesis.

A mi madre que desde lejos siempre me ha ayudado a continuar adelante, dándome fuerza y apoyo.

Y por supuesto a Luis, mi marido, por su comprensión.



A Luis





# ***ÍNDICE***



<i>INTRODUCCIÓN</i> .....	23
<b><i>METADONA</i></b> .....	27
<i>INTRODUCCIÓN</i> .....	29
<i>ORIGEN DE LA METADONA</i> .....	31
<i>OBJETIVO Y PLANTEAMIENTO</i> .....	33
<i>OBJETIVO</i> .....	35
<i>PLANTEAMIENTO</i> .....	36
1. <b>CAPÍTULO PRIMERO</b> .....	36
1.1. PRIMERA PARTE.....	36
1.2. SEGUNDA PARTE .....	36
2. <b>CAPÍTULO SEGUNDO</b> .....	36
2.1. PRIMERA PARTE.....	36
2.2. SEGUNDA PARTE .....	36
 <i>PARTE GENERAL</i> .....	 37
1. <b>FARMACOLOGÍA</b> .....	39
1.1. <b>MECANISMO DE ACCIÓN</b> .....	41
1.2. <b>PARÁMETROS FARMACACINÉTICOS DE LA METADONA</b> .....	43
1.2.1. <i>ABSORCIÓN</i> .....	43
1.2.2. <i>DISTRIBUCIÓN</i> .....	44
1.2.3. <i>METABOLISMO</i> .....	44
1.2.4. <i>EXCRECIÓN</i> .....	44
1.2.5. <i>SEMIVIDA</i> .....	44
1.3. <b>APLICACIONES TERAPÉUTICAS</b> .....	45
1.4. <b>SITUACIÓN EN ESPAÑA</b> .....	46
1.5. <b>CONTRAINDICACIONES</b> .....	47
1.6. <b>REACCIONES ADVERSAS Y SECUNDARIAS</b> .....	48

## Índice

1.7.	INTERACCIONES .....	49
1.8.	SOBREDOSIFICACIÓN .....	50
1.9.	USO EN CONDICIONES ESPECIALES .....	50
1.9.1.	ANCIANOS .....	50
1.9.2.	NIÑOS.....	51
1.9.3.	MADRES LACTANTES .....	51
1.9.4.	EMBARAZO.....	51
2.	PROGRAMA DE MANTENIMIENTO CON METADONA.....	53
2.1.	LEGISLACIÓN EN ESPAÑA .....	57
2.2.	COMUNIDAD DE MADRID.....	60
3.	QUÍMICA – FARMACÉUTICA.....	61
3.1.	Nº CAS .....	63
3.2.	DESCRIPCIÓN QUÍMICA .....	63
3.2.1.	DENOMINACIÓN QUÍMICA .....	63
3.2.2.	ESTRUCTURA QUÍMICA.....	63
3.2.3.	COMPOSICIÓN CENTESIMAL .....	64
3.2.4.	PESO MOLECULAR.....	64
3.2.5.	ASPECTO FÍSICO .....	64
3.2.6.	PUNTO DE FUSIÓN.....	64
3.3.	PROPIEDADES ESTRUCTURALES.....	64
3.3.1.	SOLUBILIDAD.....	64
3.3.2.	DESVIACIÓN ÓPTICA .....	65
3.3.3.	$pK_a$ .....	65
3.3.4.	COEFICIENTE DE REPARTO.....	65
3.4.	MÉTODOS DE IDENTIFICACIÓN .....	66

3.4.1.	<i>INFRARROJO</i> .....	66
3.4.2.	<i>ULTRAVIOLETA</i> .....	67
3.4.3.	<i>ESPECTRO DE MASAS</i> .....	67
3.5.	<b>TÉCNICAS ANALÍTICAS</b> .....	67
3.5.1.	<i>H.P.L.C.</i> .....	67
3.6.	<b>ESTABILIDAD DE LA METADONA</b> .....	68
3.6.1.	<i>ESTABILIDAD EN ESTADO SÓLIDO</i> .....	68
3.6.2.	<i>ESTABILIDAD EN SOLUCIÓN</i> .....	68
4.	<b>MATERIAL</b> .....	71
4.1.	<b>REACTIVOS</b> .....	73
4.2.	<b>INSTRUMENTAL</b> .....	73
	<b>RESULTADOS</b> .....	75
1.	<b>MÉTODO: VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS</b> .....	77
1.1.	<b>H.P.L.C</b> .....	79
1.1.1.	<i>ESPECIFICIDAD</i> .....	81
1.1.2.	<i>LINEALIDAD</i> .....	82
1.1.3.	<i>PRECISIÓN</i> .....	84
1.1.3.1.	<i>REPETIBILIDAD</i> .....	84
1.1.3.2.	<i>PRECISIÓN INTERDÍAS</i> .....	85
1.1.4.	<i>DETERMINACIÓN DEL LIMITE DE DETECCIÓN Y DE CUANTIFICACIÓN</i> .....	86
1.1.5.	<i>DETERMINACIÓN DE LA EXACTITUD</i> .....	86
1.1.6.	<i>DETERMINACIÓN DE LA ROBUSTEZ</i> .....	88

1.2. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LA METADONA EN SOLUCIÓN.....	89
CAPITULO PRIMERO.....	91
2.1. PRIMERA PARTE: INFLUENCIA DEL TIPO DE AGUA Y ENVASE UTILIZADO .....	91
2.1.1. OBJETIVO.....	91
2.1.2. LÍMITE DE ESTABILIDAD DE LAS MUESTRAS .....	91
2.1.3. PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES A ANALIZAR.....	92
2.1.4. TOMA DE MUESTRAS .....	92
2.1.5. RESULTADOS.....	92
2.1.6. DISCUSIÓN.....	100
2.2. SEGUNDA PARTE: INFLUENCIA DE LA TEMPERATURA.....	103
2.2.1. OBJETIVO.....	103
2.2.2. PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES A ANALIZAR.....	103
2.2.3. RESULTADOS.....	103
2.2.4. DISCUSIÓN.....	109
CAPÍTULO SEGUNDO .....	111
2.3. ESTUDIO GENERAL .....	111
2.3.1. OBJETIVO.....	111
2.3.2. PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES A ANALIZAR.....	111
2.3.3. TOMA DE MUESTRAS .....	111
2.3.4. RESULTADOS.....	112
2.3.5. DISCUSIÓN.....	113
CAPÍTULO TERCERO .....	114
2.4. ESTUDIO MICROBIOLÓGICO .....	114
DISCUSIÓN FINAL .....	115

2.5. VEHÍCULO.....	115
2.6. TEMPERATURA.....	115
2.7. MICROBIOLOGÍA.....	115
PROPUESTA GALÉNICA PARA LA METADONA. CONCLUSIONES.....	115



<b>CAPTOPRIL</b> .....	119
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	121
<b>ORIGEN DEL CAPTOPRIL</b> .....	123
<b>OBJETIVO Y PLANTEAMIENTO</b> .....	127
<b>OBJETIVO</b> .....	129
<b>PLANTEAMIENTO</b> .....	130
1. <b>CAPÍTULO PRIMERO</b> .....	130
1.1. PRIMERA PARTE .....	130
1.2. SEGUNDA PARTE .....	130
1.3. TERCERA PARTE .....	130
2. <b>CAPÍTULO SEGUNDO</b> .....	130
3. <b>CAPÍTULO TERCERO</b> .....	130
 <b>PARTE GENERAL</b> .....	 131
1. <b>FARMACOLOGÍA</b> .....	133
1.1. <b>MECANISMO DE ACCIÓN</b> .....	135
1.2. <b>PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DEL CAPTOPRIL</b> .....	137
1.2.1. <b>ABSORCIÓN</b> .....	137
1.2.2. <b>DISTRIBUCIÓN</b> .....	137
1.2.3. <b>METABOLISMO</b> .....	138
1.2.4. <b>EXCRECIÓN</b> .....	138
1.2.5. <b>SEMIVIDA</b> .....	138
1.3. <b>APLICACIONES TERAPÉUTICAS</b> .....	139
1.3.1. <b>HIPERTENSIÓN</b> .....	139
1.3.2. <b>INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA</b> .....	139
1.3.3. <b>INFARTO DE MIOCARDIO</b> .....	139
1.3.4. <b>NEUROPATÍA DIABÉTICA</b> .....	140

1.4.	SITUACIÓN EN ESPAÑA .....	140
1.5.	CONTRAINDICACIONES .....	140
1.6.	REACCIONES ADVERSAS Y SECUNDARIAS .....	141
1.6.1.	DERMATOLÓGICAS .....	141
1.6.2.	CARDIOVASCULARES.....	141
1.6.3.	GASTROINTESTINALES .....	142
1.6.4.	RESPIRATORIAS .....	142
1.6.5.	RENALES.....	142
1.6.6.	HIPERPOTASEMIA .....	143
1.6.7.	HEMATOLÓGICAS.....	143
1.7.	INTERACCIONES.....	144
1.7.1.	POTENCIA DE TOXICIDAD.....	144
1.7.2.	DISMINUCIÓN DE LA ACCIÓN.....	145
1.7.3.	INGESTA DE ALIMENTOS Y ALCOHOL .....	145
1.7.4.	DETERMINACIONES ANALÍTICAS .....	145
1.8.	SOBREDOSIFICACIÓN .....	146
1.9.	USO EN CONDICIONES ESPECIALES.....	146
1.9.1.	ANCIANOS .....	146
1.9.2.	NIÑOS.....	147
1.9.3.	MADRES LACTANTES .....	147
1.9.4.	EMBARAZO.....	147
2.	QUÍMICA – FARMACÉUTICA .....	149
2.1.	Nº CAS .....	151
2.2.	DESCRIPCIÓN QUÍMICA.....	151
2.2.1.	DENOMINACIÓN QUÍMICA .....	151
2.2.2.	ESTRUCTURA QUÍMICA.....	151
2.2.3.	COMPOSICIÓN CENTESIMAL .....	152

## Índice

2.2.4.	<i>PESO MOLECULAR</i> .....	152
2.2.5.	<i>ASPECTO FÍSICO</i> .....	152
2.2.6.	<i>PUNTO DE FUSIÓN</i> .....	153
2.2.7.	<i>IMPUREZAS E INTERMEDIOS DE SÍNTESIS</i> .....	153
2.3.	<b>PROPIEDADES ESTRUCTURALES</b> .....	154
2.3.1.	<i>SOLUBILIDAD</i> .....	154
2.3.2.	<i>DESVIACIÓN ÓPTICA</i> .....	154
2.3.3.	<i>pK<sub>a</sub></i> .....	154
2.3.4.	<i>COEFICIENTE DE REPARTO</i> .....	155
2.4.	<b>MÉTODOS DE IDENTIFICACIÓN</b> .....	155
2.4.1.	<i>INFRARROJO</i> .....	155
2.4.2.	<i>ULTRAVIOLETA</i> .....	155
2.4.3.	<i>ESPECTRO DE MASAS</i> .....	156
2.5.	<b>TÉCNICAS ANALÍTICAS</b> .....	156
2.5.1.	<i>H.P.L.C</i> .....	156
2.6.	<b>ESTABILIDAD DEL CAPTOPRIL</b> .....	157
2.6.1.	<i>ESTABILIDAD EN ESTADO SÓLIDO</i> .....	157
2.6.2.	<i>ESTABILIDAD EN SOLUCIÓN</i> .....	158
2.6.3.	<i>pH</i> .....	159
2.6.4.	<i>ESTABILIDAD Y AGENTES QUELANTES</i> .....	159
2.6.5.	<i>CONCENTRACIÓN DE CAPTOPRIL</i> .....	160
2.6.6.	<i>PRESENCIA DE OXÍGENO</i> .....	161
3.	<b>MATERIAL</b> .....	163
3.1.	<b>REACTIVOS</b> .....	165
3.2.	<b>INSTRUMENTAL</b> .....	165

<i>RESULTADOS</i> .....	167
1. MÉTODO: VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS .....	171
1.1. ULTRAVIOLETA .....	171
1.2. H.P.L.C.....	173
1.2.1. ESPECIFICIDAD .....	174
1.2.2. LINEALIDAD .....	177
1.2.3. PRECISIÓN .....	178
1.2.3.1. REPETIBILIDAD .....	179
1.2.3.2. PRECISIÓN INTERDÍAS .....	180
1.2.4. DETERMINACIÓN DEL LÍMITE DE DETECCIÓN Y DE CUANTIFICACIÓN .....	181
1.2.5. DETERMINACIÓN DE LA EXACTITUD .....	181
1.2.6. DETERMINACIÓN DE LA ROBUSTEZ.....	183
2. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DEL CAPTOPRIL EN SOLUCIÓN .....	185
CAPÍTULO PRIMERO.....	187
2.1. PRIMERA PARTE: INFLUENCIA DEL TIPO DE AGUA COMO VEHÍCULO.....	187
2.1.1. OBJETIVO.....	187
2.1.2. CINÉTICA DE DEGRADACIÓN Y VALORES LÍMITES EN LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD .....	187
2.1.3. PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES A ANALIZAR .....	189
2.1.4. TOMA DE MUESTRAS .....	190
2.1.5. PROCESO DE ANÁLISIS.....	190
2.1.6. RESULTADOS.....	190

2.1.7. DISCUSIÓN.....	197
2.2. SEGUNDA PARTE: INFLUENCIA DEL EDTA DISÓDICO COMO AGENTE QUELANTE.....	200
2.2.1. OBJETIVO.....	200
2.2.2. PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES A ANALIZAR.....	200
2.2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	201
<b>CAPÍTULO SEGUNDO</b> .....	<b>203</b>
2.3. INFLUENCIA DE LOS DIFERENTES ADITIVOS .....	203
2.3.1. OBJETIVO.....	203
2.3.2. PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES A ANALIZAR.....	203
2.3.3. TOMA DE MUESTRAS .....	204
2.3.4. RESULTADOS.....	204
2.3.5. DISCUSIÓN.....	207
<b>CAPÍTULO TERCERO</b> .....	<b>210</b>
2.4. INFLUENCIA DEL pH .....	210
2.4.1. OBJETIVO.....	210
2.4.2. PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES A ANALIZAR.....	210
2.4.3. TOMA DE MUESTRAS .....	211
2.4.4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	211
<b>CAPÍTULO CUARTO</b> .....	<b>215</b>
2.5. ESTUDIO MICROBIOLÓGICO.....	215
<b>DISCUSIÓN FINAL</b> .....	<b>216</b>
2.6. VEHÍCULO.....	216
2.7. TEMPERATURA .....	216
2.8. ANTIOXIDANTES.....	216

2.9. pH .....	216
PROPUESTA GALÉNICA PARA EL CAPTOPRIL. CONCLUSIÓN .....	217
CONCLUSIONES FINALES .....	219
BIBLIOGRAFÍA .....	223

## *Índice*

# ***INTRODUCCIÓN***





## ***INTRODUCCIÓN***

Los estudios sobre estabilidad de las fórmulas magistrales elaboradas en el ámbito hospitalario o en la oficina de farmacia, son escasos, siendo uno de los problemas más importantes que presenta la formulación magistral actualmente. Esta es la razón que nos hizo considerar el realizar estudios de estabilidad de determinadas fórmulas magistrales, con la finalidad de garantizar la calidad y la seguridad de las preparaciones elaboradas por la farmacia actual.

En este trabajo se seleccionan las formulaciones preparadas con metadona y captopril.

La metadona es un estupefaciente empleado habitualmente en el tratamiento para corregir la necesidad neurológica del uso compulsivo de heroína. En España se sigue el Programa de Mantenimiento con Metadona (PMM) en individuos que presentan este problema de dependencia a opiáceos. Muchas oficinas de farmacia de la Comunidad de Madrid participan en este PMM, elaborando y dispensando soluciones de metadona para este grupo de pacientes. Con este trabajo se pretende ayudar a normalizar y asegurar la elaboración de las soluciones de metadona preparadas.

El captopril, aunque no es un fármaco nuevo, está utilizándose con mucha frecuencia en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva y la hipertensión arterial en niños pequeños. Estos casos requieren un ajuste de dosis, pues no existe ninguna especialidad adecuada para su peso.

Estos estudios de estabilidad se realizan por separado, primero se muestran los resultados obtenidos en los ensayos realizados con las soluciones de metadona y posteriormente los correspondientes a los análisis de las muestras preparadas con captopril en solución.

## *Introducción*

# ***METADONA***



# ***INTRODUCCIÓN***



## **ORIGEN DE LA METADONA**

La síntesis de la metadona se llevó a cabo en Alemania y se remonta al final de la Segunda Guerra mundial. Posteriormente empezó a emplearse en clínica por su acción analgésica<sup>1, 2</sup>.

La solución de metadona se puede considerar como una fórmula magistral, ya que se realiza para cumplimentar una prescripción médica para un paciente determinado, ajustándose perfectamente a la definición de fórmula magistral: *“el medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por el farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de las sustancias medicinales que incluye, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en su farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario en los términos previstos en el artículo 35.4”*<sup>3, 4</sup>.

La prescripción médica, por ley, no puede superar los tres meses de tratamiento, salvo excepciones como en el caso de tratamientos de larga duración. Debido a esto, la fórmula no precisa una estabilidad superior a los tres meses<sup>5</sup>.

Otro aspecto a tener en cuenta, es que por sus especiales características las soluciones preparadas con metadona se realizan para administrarlas al paciente, que normalmente debe ir en persona, tomando la dosis en presencia del farmacéutico elaborador de la solución, debiendo firmar la hoja de control de dispensación. Sólo en determinados casos el médico puede autorizar, si lo considera conveniente y previo acuerdo con el farmacéutico, que el paciente se lleve la dosis del día a su domicilio, no teniendo que tomarla en su presencia. Siempre que el equipo lo considere necesario, se podrá facilitar al paciente más de una dosis. La autorización será por escrito<sup>6</sup>.

---

<sup>1</sup> Scott C. C. Chen K. K. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 87: 63 – 71 (1946).

<sup>2</sup> Grupo Igea y colaboradores. Contextos, sujetos y drogas. Un manual sobre drogodependencias. 1ª Ed. Pla d'acció sobre Drogas de Barcelona. Fundación de ayuda contra la drogadicción. Madrid. (2000).

<sup>3</sup> Ley 25 / 1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. B.O.E. núm. 306, de 22 de diciembre de 1990.

<sup>4</sup> Real Decreto 175 / 2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. B.O.E. núm. 65, de 16 de marzo de 2001.

<sup>5</sup> Real Decreto 1910 / 1984, de 26 de septiembre, de receta médica. BOE núm. 259, de 29 de octubre de 1984.



## ***Introducción***

En los protocolos de actuación se recomienda preparar la cantidad de solución de metadona necesaria para un corto periodo de tiempo, considerando el número de pacientes y las dosis diarias para cada paciente prescritas por el médico responsable<sup>6</sup>.

Por tratarse de una fórmula magistral, la duración del estudio de estabilidad se realiza para un corto periodo de tiempo. Tres meses se considera que es el tiempo suficiente para consumir la totalidad de la preparación. Para fórmulas magistrales no tiene sentido estudiar periodos de tiempo superiores.

---

<sup>6</sup> Programa de reducción de daños y riesgos en oficinas de farmacia. Protocolo de colaboración Agencia Antidroga y Colegio de Farmacéuticos. Madrid. (2002).

## ***OBJETIVO Y PLANTEAMIENTO***



## **OBJETIVO**

El objetivo de este trabajo, es el desarrollo galénico de una fórmula magistral en solución oral de metadona, útil y estable durante un periodo de tiempo razonable para las actuales aplicaciones en farmacia.

El programa de mantenimiento con metadona, utiliza dicho fármaco como ayuda terapia en la deshabitación de drogas de abuso, concretamente opiáceos. Este programa, persigue la disminución en el uso de opioides ilícitos, mediante la utilización de un opioide de acción prolongada junto con una labor de asesoramiento y seguimiento. En estos pacientes, la dosis necesaria varía en función de su idiosincrasia personal, lo que hace que las soluciones de metadona, se tengan que preparar habitualmente como fórmula magistral individualizada <sup>7</sup>.

En la actualidad, y hasta la publicación del Formulario Nacional donde la solución de clorhidrato de metadona figurará como formula magistral tipificada, no se cuenta con una formulación normalizada y estable que pueda servir de patrón para su elaboración en la oficina de farmacia.

El presente trabajo, realiza un estudio de estabilidad de las soluciones acuosas de metadona en diferentes condiciones, considerando los posibles factores que pueden producir variaciones a la hora de la elaboración de la fórmula, como son la temperatura, el tipo de envase y el vehículo acuoso en el que se disuelve.

---

<sup>7</sup> Mark W. Parrino. Manual de tratamiento con metadona. Ed. (versión en castellano). Grup Igia. Barcelona. (1997).

## *Objetivo y Planteamiento*

### ***PLANTEAMIENTO***

#### **1. CAPÍTULO PRIMERO**

##### 1.1. PRIMERA PARTE:

Se estudia la influencia del tipo de agua empleada como vehículo para disolver la metadona y el envase más adecuado.

##### 1.2. SEGUNDA PARTE:

Se realiza el estudio de las condiciones de temperatura adecuadas para mantener las soluciones de metadona.

#### **2. CAPÍTULO SEGUNDO**

Se estudia durante tres meses la estabilidad de las soluciones de metadona en las condiciones más habituales de uso.

## ***PARTE GENERAL***

- 1. FARMACOLOGÍA*
- 2. PROGRAMA DE MANTENIMIENTO CON METADONA*
- 3. QUÍMICA-FARMACÉUTICA*
- 4. MATERIAL*



# ***FARMACOLOGÍA***





## 1. FARMACOLOGÍA

### 1.1. MECANISMO DE ACCIÓN

La metadona es un potente agonista opiáceo sintético, derivado del difenilheptano, que posee las mismas propiedades generales de la morfina, pero con un menor grado de adicción y con una abstinencia menos severa. Actúa principalmente sobre los mismos receptores que la morfina y la heroína. Los efectos son los propios de los opiáceos sobre la analgesia, sedación, depresión respiratoria y miosis<sup>8</sup>.

Gracias a tener propiedades y mecanismo de acción tan parecido a la heroína, se emplea en los tratamientos de sustitución de heroína. Al poseer, además, una vida media más larga en el organismo, ayuda a prevenir la aparición de los síntomas de la retirada y permite suprimir el síndrome de abstinencia<sup>9, 10</sup>.

Los pacientes que realizan un consumo adictivo a la heroína tienen disminuida su respuesta inmunitaria. Se produce entre otros efectos, una disminución en la respuesta fagocitaria, disminución en la proliferación linfocitaria en respuesta a mitógenos, disminución del número total de linfocitos circulantes y disminución de la formación de rosetas T.

Esta disminución de la capacidad funcional, se manifiesta como una pérdida general de la inmunocompetencia y un aumento de la susceptibilidad a toda una serie de procesos infecciosos. También se ve parcialmente inhibida, la actividad de los linfocitos citolíticos naturales (natural killer cells), capaces de lisar a las células infectadas por virus y células tumorales<sup>11</sup>.

---

<sup>8</sup> Catálogo de Especialidades farmacéuticas 2003. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid. 2011 - 2013. (2003).

<sup>9</sup> Castaño M. T., Ruiz L. Y Vidal J. L. Monografías Farmacéuticas. 1ª Ed. Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Provincia de Alicante. Alicante. 660 - 662. (1998).

<sup>10</sup> Gerald k. Mc Evoy, Pharm D. AHFS Drugs Information 2002. Published by American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Wisconsin. 2063 – 2066. (2002).

<sup>11</sup> Baño M. D., Guillén J. L., López M. L. y colaboradores. La huella de la metadona. Niveles plasmáticos. Un instrumento clínico para mejorar tratamientos. Ed. Gráficas Delos S. L. Comunidad de Madrid. Agencia Antidroga. Madrid. (1998).

## *Farmacología*

La metadona no actúa estimulando directamente la capacidad inmune, pero tras unos meses de tratamiento con metadona, la respuesta inmunitaria se restaura. El proceso, bien podría ser por la sustitución de una sustancia inhibidora de la respuesta inmune (heroína) por otra inmunológicamente neutra (metadona), haciendo que desaparezca el estímulo negativo. También se normaliza la función de los linfocitos citolíticos naturales, que se había perdido parcialmente durante la fase de adición a la heroína<sup>11</sup>.

---

<sup>11</sup> Baño M. D., Guillén J. L., López M. L. y colaboradores. La huella de la metadona. Niveles plasmáticos. Un instrumento clínico para mejorar tratamientos. Ed. Gráficas Delos S. L. Comunidad de Madrid. Agencia Antidroga. Madrid. (1998).

## 1.2. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE LA METADONA

A continuación se expone un resumen sobre los parámetros farmacocinéticos de la metadona.

### 1.2.1. ABSORCIÓN

La metadona se absorbe bien a través del tracto gastrointestinal. Tras la administración intramuscular o subcutánea de una dosis única de metadona, el comienzo y la duración de acción es similar a la morfina. La duración es aproximadamente de 4 a 6 horas<sup>8,9</sup>.

La concentración plasmática presenta su máximo de 1 a 5 horas después de la administración de metadona en comprimidos<sup>12</sup>.

El comienzo de su acción tras la absorción oral de la metadona es posterior, pero la duración es comparable a la que se produce tras la administración parenteral<sup>13</sup>.

En los pacientes con mantenimiento con metadona la duración de acción se ve incrementada y es aproximadamente 22 a 48 horas tras tomar la dosis<sup>8</sup>.

Los efectos depresores tras una sobredosificación pueden mantenerse después de 36 a 48 horas<sup>10</sup>.

---

<sup>8</sup> Catálogo de Especialidades farmacéuticas 2003. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid. 2011 - 2013. (2003).

<sup>9</sup> Castaño M. T., Ruiz L. Y Vidal J. L. Monografías Farmacéuticas. 1ª Ed. Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Provincia de Alicante. Alicante. 660 - 662. (1998).

<sup>12</sup> Martindale The complete drug reference. Thirty-second edition. Parfitt K. Royal Pharmaceutical Society. London. England. 53 -55. (1999).

<sup>13</sup> Klaus Florey. Analytical Profiles of Drug Substances. Metadona. Nueva York. (EE.UU.) 366 - 439. (1982).

<sup>10</sup> Gerald k. Mc Evoy, Pharm D. AHFS Drugs Information 2002. Published by American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Wisconsin. 2063 - 2066. (2002).

## *Farmacología*

### *1.2.2. DISTRIBUCIÓN*

La metadona se distribuye rápidamente por los tejidos, uniéndose a las proteínas plasmáticas en un 60 – 90 %. Esto explica su efecto acumulativo y baja eliminación<sup>8, 12</sup>.

### *1.2.3. METABOLISMO*

Se metaboliza principalmente en el hígado, sufre una N-demetilación y no aparece conjugada. Sus metabolitos carecen de actividad farmacológica<sup>10, 14</sup>.

### *1.2.4. EXCRECIÓN*

La metadona se elimina por filtración glomerular y sufre reabsorción renal. La reabsorción se ve disminuida al disminuir el pH de la orina<sup>10, 12</sup>.

La excreción urinaria de la metadona y sus productos metabólicos es dosis dependiente y corresponde con la mayor vía de eliminación para dosis superiores a 55 mg / día. Los metabolitos de la metadona también se excretan por las heces<sup>10</sup>.

### *1.2.5. SEMIVIDA*

Su semivida de eliminación varía entre 15 y 60 horas. La fracción de la dosis eliminada mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal es inferior al 1%<sup>8, 15, 12</sup>.

---

<sup>8</sup> Catálogo de Especialidades farmacéuticas 2003. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid. 2011 - 2013. (2003).

<sup>12</sup> Martindale The complete drug reference. Thirty-second edition. Parfitt K. Royal Pharmaceutical Society. London. England. 53 –55. (1999).

<sup>10</sup> Gerald k. Mc Evoy, Pharm D. AHFS Drugs Information 2002. Published by American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Wisconsin. 2063 – 2066. (2002).

<sup>14</sup> Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids and post-mortem material. 2ª ed. The Pharmaceutical Press. 742 – 743. (1986).

<sup>15</sup> Cabrera R., del Río P. A., torrecilla J. M., Fuentes J. C., palacios F. A., Agudo J., Ballesteros S., Lora C., Sandro M., Manual de Drogodependencias. Ed Cabrera, Torrecillas. Comunidad de Madrid. Agencia Antidroga. Madrid (2001).

### 1.3. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Las principales indicaciones de la metadona son:

Se emplea por vía oral o parenteral para el tratamiento del dolor grave. La metadona se puede administrar por vía oral para reducir los síntomas de abstinencia dependientes de opiáceos y de este modo se evita el peligro debido a la inyección, responsable de la mayor parte de la morbilidad y de la mortalidad asociada a la heroína.

Por vía oral también se usa en el tratamiento de casos de tos improductiva rebelde ya que es depresor del centro de la tos. Con esta indicación se emplea para el control de la tos intratable asociada con cáncer terminal de pulmón. La pauta de administración por vía oral es dosis de 1 a 2 mg, cada 4 ó 6 horas. Pero en terapias prolongadas la administración se reduce a dos veces al día<sup>9</sup>.

El efecto analgésico de la metadona comienza al cabo de 15 minutos después de su inyección subcutánea y tras unos 45 minutos de su administración oral. La acción de una sola dosis dura alrededor de 4 horas, pero las dosis repetidas producen acumulación y sus efectos son más prolongados.

La dosis analgésica es de 2,5 a 10 mg, a intervalos de 3 a 8 horas, dependiendo del dolor. Inicialmente las dosificaciones son de 5 a 10 mg, cada 6 u 8 horas, ajustándose después en función de la respuesta del paciente<sup>9</sup>.

En el tratamiento de dependencia a opiáceos, se emplea para suprimir los síntomas de abstinencia, administrándose por vía oral, las dosificaciones iniciales son de 10 a 20 mg. La estabilización puede alcanzarse con dosis diarias de 40 mg y en algunos casos hasta de 120 mg<sup>16, 17, 18</sup>. Después de conseguir la estabilización, la dosis de metadona se disminuyen gradualmente hasta su total retirada<sup>9</sup>.

---

<sup>9</sup> Castaño M. T., Ruiz L. Y Vidal J. L. Monografías Farmacéuticas. 1ª Ed. Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Provincia de Alicante. Alicante. 660 - 662. (1998).

<sup>16</sup> Joseph H, Stancliff S, Langrod J. Methadone maintenance treatment (MMT): a review of historical and clinical issues. Mt Sinai J. Med. 67 (5 - 6): 347 - 364. (2000).

<sup>17</sup> Hartel D. M., Schoenbaum E.E. Methadone treatment protects against HIV infection: Two decades of experience in the Bronx, New York City. Public Health Rep 113 (suppl 1): 107 - 115. (1998).

<sup>18</sup> D'Aunno T, Folz-Murphy N., Lin X. Changes in methadone treatment practices: Results form a pannel study. Am. J. Drug Alcohol Abuse. 25 (4): 681 - 699. (1999).

## *Farmacología*

Resulta complicada la adecuación de la dosis y esto es debido a la variación en el metabolismo de la metadona. No existen datos concluyentes respecto a la dosis necesaria para eliminar los signos del síndrome de abstinencia y el deseo de la droga. Por tanto, no existe una dosis única que pueda ser efectiva para todos los pacientes<sup>11, 19</sup>.

La metadona alcanza en el plasma una concentración de estado estacionario. Esto se debe a que entra en los tejidos como cerebro, hígado, pulmón, bazo y riñón, que la devuelven después a la circulación sanguínea y a las proteínas plasmáticas que prolongan sus acciones farmacológicas en los pacientes que reciben una dosis diaria de mantenimiento<sup>20</sup>.

La vida media plasmática tras la administración crónica suele ser entre 15 y 47 horas, con una vida media de 25 horas<sup>21</sup>.

### 1.4. SITUACIÓN EN ESPAÑA

La metadona se encuentra comercializada en España desde 1967, con las siguientes indicaciones<sup>8</sup>:

- Dolor intenso: dolores postoperatorios, postraumáticos, neoplásicos, neuríticos, por quemaduras, siempre que no se responda a los analgésicos menores.
- Deshabitación de opiáceos.

---

<sup>11</sup> Baño M. D., Guillén J. L., López M. L. y colaboradores. La huella de la metadona. Niveles plasmáticos. Un instrumento clínico para mejorar tratamientos. Ed. Gráficas Delos S. L. Comunidad de Madrid. Agencia Antidroga. Madrid. (1998).

<sup>19</sup> Leavitt S. B., Shinderman M., Maxwell S., et al. When “enough” is not enough: New perspectives on optimal methadone maintenance dose. Mt Sinai J. Med. 67: 404 – 411. (2000).

<sup>20</sup> Jaffe J. H. Drogadicción y abuso de drogas. Bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman and Gilman editores. Madrid. Ed. Panamericana. 513 – 560 (1990).

<sup>21</sup> Mcevoy G. K. AHFS Drugs information 90. american Hospital formulary Service. Bethesde American Society of Hospital Pharmacist Inc. (1990).

<sup>8</sup> Catálogo de Especialidades farmacéuticas 2003. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid. 2011 - 2013. (2003).

## 1.5. CONTRAINDICACIONES

Contraindicado en individuos con depresión respiratoria o enfermedad obstructiva respiratoria grave, presión intracraneal aumentada, lesión cerebral, analgesia obstétrica, embarazo, lactancia y niños<sup>8,9</sup>.

Se administrará con especial control clínico en asma crónico, hipotensión e hipotiroidismo. La dosis se debe ajustar especialmente en insuficiencia hepática, pacientes debilitados o ancianos, ya que en estos pacientes las concentraciones plasmáticas del fármaco son mayores, puesto que su metabolismo está disminuido<sup>8</sup>.

No es aconsejable la conducción de vehículos, ni el manejo de maquinaria peligrosa o de precisión durante el tratamiento<sup>10,22</sup>.

Su empleo repetido puede ocasionar dependencia y tolerancia, existiendo tolerancia y dependencia cruzada entre opiáceos que actúen en los mismos receptores del dolor.

La interrupción brusca de la terapia en individuos con dependencia física puede precipitar un cuadro de abstinencia. Así mismo, pueden presentarse síntomas de abstinencia tras la administración de antagonistas opiáceos tales como naloxona o naltrexona, o de un agonista / antagonista como pentazocina a pacientes con dependencia de opiáceos<sup>9</sup>.

---

<sup>8</sup> Catálogo de Especialidades farmacéuticas 2003. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid. 2011 - 2013. (2003).

<sup>9</sup> Castaño M. T., Ruiz L. Y Vidal J. L. Monografías Farmacéuticas. 1ª Ed. Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Provincia de Alicante. Alicante. 660 - 662. (1998).

<sup>10</sup> Gerald k. Mc Evoy, Pharm D. AHFS Drugs Information 2002. Published by American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Wisconsin. 2063 – 2066. (2002).

<sup>22</sup> Salsitz E. A., Joseph H., Frank B. Et al. Methadone Medical Maintenance (MMM): Treating chronic opioid dependence in private medical practice-a summary report. Mt Sinai J. Med. 67: 388 – 397. (2000).



### 1.6. REACCIONES ADVERSAS Y SECUNDARIAS

Las reacciones adversas son importantes y frecuentes. Su perfil toxicológico es similar al del resto de los analgésicos opiáceos<sup>10</sup>.

Aparecen con menos frecuencia que en el resto de opiáceos y los más característicos son náuseas, vómitos, estreñimiento, sudoración, euforia, depresión respiratoria y apnea.

En ocasiones se produce cefalea, agitación, somnolencia, desorientación y si su utilización es repetida puede aparecer sedación, convulsiones, alteración del humor, rigidez muscular, alucinaciones, insomnio, hipertensión intracraneal, sequedad de boca, espasmo de laringe, diarrea, calambres abdominales, alteración del gusto, taquicardia, bradicardia, hipertensión, hipotensión, colapso, parada cardiaca, retención urinaria, reducción de la libido, impotencia, visión borrosa, nistagmo, miosis, prurito, urticaria, erupciones cutáneas, edema y dermatitis de contacto<sup>8, 9</sup>.

Los síntomas de una sobre dosificación son similares a los de envenenamiento por morfina.

Cuando la metadona se administra por vía subcutánea se produce dolor en el lugar de inyección con irritación local e induración<sup>12</sup>.

El uso prolongado de metadona puede conducir a dependencia de tipo morfínico. Los síntomas por supresión de la medicación son similares, aunque menos intensos y más prolongados, a los producidos por morfina o dismorfina. Éstos se desarrollan más lentamente y no aparecen hasta 24 ó 48 horas después de la última dosis<sup>9</sup>.

---

<sup>10</sup> Gerald k. Mc Evoy, Pharm D. AHFS Drugs Information 2002. Published by American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Wisconsin. 2063 – 2066. (2002).

<sup>8</sup> Catálogo de Especialidades farmacéuticas 2003. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid. 2011 - 2013. (2003).

<sup>9</sup> Castaño M. T., Ruiz L. Y Vidal J. L. Monografías Farmacéuticas. 1ª Ed. Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Provincia de Alicante. Alicante. 660 - 662. (1998).

<sup>12</sup> Martindale The complete drug reference. Thirty-second edition. Parfitt K. Royal Pharmaceutical Society. London. England. 53 –55. (1999).

## 1.7. INTERACCIONES

La rifampicina, la fenitoína, los barbitúricos y la carbamacepina y el consumo crónico de alcohol o cocaína aceleran el metabolismo de la metadona por inducción hepática<sup>23</sup>.

La eritromicina, la cimetidina, el ketoconazol, el disulfiram y el diazepam aumentan las concentraciones plasmáticas de la metadona por la inhibición de los sistemas hepáticos<sup>11</sup>.

El uso abusivo del alcohol puede provocar un efecto bifásico:

- El consumo de grandes cantidades de alcohol inhibe el metabolismo de la metadona y, por tanto, aumenta su efecto.
- El consumo crónico de alcohol acelera el metabolismo hepático y, por ello, puede provocar un cuadro de abstinencia antes de la siguiente dosis de metadona.

La metadona inhibe el funcionamiento del citocromo P450 2D6 y aumenta la toxicidad de los fármacos que se metabolizan por este sistema como son: amitriptilina, clorimipramina, codeína, dextrometorfano, fluoxetina, halopurinol, imipramina, maprotilina, mianserina, paroxetina, perfenacina, propranolol, resperidona, tioridacina, trazodona y velanfaxina. Se debe tener en cuenta que pueden aumentar sus efectos secundarios<sup>11</sup>.

La metadona interfiere con determinados fármacos empleados en el tratamiento del VIH, como los análogos del nucleósido como la zidovudina, que aumenta su toxicidad. Indinavir y ritonavir aumentan los niveles plasmáticos de la metadona y, por tanto, su toxicidad. En el caso de Efavirez y Nevirapine, estos actúan como inductores enzimáticos y, por tanto, disminuyen los niveles de metadona<sup>11</sup>.

---

<sup>23</sup> Tong T. G., Pond S. M., Kreek M. J., Jaffery N. F., Benowitz N. L. Phenytoin-induced methadone withdrawal. *Ann Intern Med.* 94: 349 – 351. (1981).

<sup>11</sup> Baño M. D., Guillén J. L., López M. L. y colaboradores. La huella de la metadona. Niveles plasmáticos. Un instrumento clínico para mejorar tratamientos. Ed. Gráficas Delos S. L. Comunidad de Madrid. Agencia Antidroga. Madrid. (1998).

## *Farmacología*

Puede alterar los valores de diversas determinaciones analíticas en sangre, produciendo un aumento biológico de prolactina, tiroxina y globulina de unión a tiroxina y triiodotironina<sup>8</sup>.

Durante el tercer trimestre del embarazo, las concentraciones de metadona son más bajas y la eliminación sistémica más rápida<sup>11</sup>.

### 1.8. SOBREDOSIFICACIÓN

Una sobredosificación de metadona se caracteriza por los siguientes síntomas: confusión, dificultad en el habla, sedación extrema, debilidad, mareo o aletargamiento; pupilas contraídas en forma de punto; piel fría y húmeda; respiración lenta o dificultosa; nerviosismo; convulsiones; latidos lentos, hipotensión; pérdida de conciencia<sup>24</sup>.

### 1.9. USO EN CONDICIONES ESPECIALES

#### *1.9.1. ANCIANOS*

Los ancianos son más sensibles a la depresión respiratoria y a padecer hipertrofia prostática e insuficiencia renal asociada con la edad lo que aumenta la probabilidad de sufrir efectos adversos. De igual forma los ancianos pueden tener una eliminación menor de estos medicamentos por lo que se puede acumular. Se aconseja precaución, consultando siempre a su médico o farmacéutico<sup>8</sup>.

---

<sup>8</sup> Catálogo de Especialidades farmacéuticas 2003. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid. 2011 - 2013. (2003).

<sup>11</sup> Baño M. D., Guillén J. L., López M. L. y colaboradores. La huella de la metadona. Niveles plasmáticos. Un instrumento clínico para mejorar tratamientos. Ed. Gráficas Delos S. L. Comunidad de Madrid. Agencia Antidroga. Madrid. (1998).

<sup>24</sup> Brees M. H., Berkow R. editores. El Manual Merck de diagnóstico y tratamiento. 10ª edición española. Madrid: Harcourt. Madrid. 1593, 2165, 1593, 2644, 1372, 1373. (1999).

### *1.9.2. NIÑOS*

Los niños y especialmente los recién nacidos, pueden ser más sensibles a la depresión respiratoria y excitación contradictoria que puede producir este tipo de medicamentos. En caso de necesidad de uso, la dosis debe ser individualmente establecida por el médico ya que no existe suficiente experiencia clínica para establecer un régimen posológico adecuado en niños<sup>8, 10, 25, 26</sup>.

### *1.9.3. MADRES LACTANTES*

La metadona se excreta con la leche materna, lo que puede prevenir el síndrome de abstinencia en neonatos adictos de madres adictas. No se han observado efectos adversos neonatales cuando el consumo materno es de 20 mg / 24 horas o menor; en estas circunstancias, la Academia Americana de pediatría considera el uso de metadona compatible con la lactancia, no obstante, algunos expertos recomiendan interrumpir la lactancia de 4 a 6 horas tras la administración de metadona. Se recomienda consultar a su médico o farmacéutico cuando la madre está en un programa de mantenimiento con metadona ya que podría producir dependencia física en el lactante<sup>8, 27</sup>.

### *1.9.4. EMBARAZO*

No hay estudios adecuados en mujeres embarazadas. El uso ilícito y prolongado de este tipo de medicamentos puede producir dependencia materna y síndrome de abstinencia neonatal. En embarazadas heroínómanas se puede dar toxicidad fetal,

---

<sup>8</sup> Catálogo de Especialidades farmacéuticas 2003. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid. 2011 - 2013. (2003).

<sup>10</sup> Gerald k. Mc Evoy, Pharm D. AHFS Drugs Information 2002. Published by American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Wisconsin. 2063 – 2066. (2002).

<sup>25</sup> Hutching D.E., Zmitrovich A., Church S., Malowany D. Methadone during pregnancy: The search for a valid animal model. *Ann Ist Super Sanita.* 29 (3): 439 – 444. (1993).

<sup>26</sup> Rosen T. S., Johnson H. L. Children of methadone-maintained mothers: follow-up to 18 months of age. *J. Pediatr* 101: 192 – 196. (1982).

<sup>27</sup> McCarthy J.J., Posey B.L. Methadone levels in human milk. *J. Human Lact.* 16 (2): 115 – 120. (2000).

## *Farmacología*

pudiendo causar muerte intrauterina. Su uso no es recomendado, no obstante la metadona es el tratamiento de elección para deshabituación de opiáceos en mujeres embarazadas. El síndrome de abstinencia durante el embarazo, se considera más peligroso que el uso de metadona<sup>8,28</sup>.

No se recomienda el uso durante el parto, incluso si se practica cesárea, ya que puede producir depresión respiratoria y efectos psico-fisiológicos en el neonato, especialmente en prematuros<sup>8</sup>.

---

<sup>8</sup> Catálogo de Especialidades farmacéuticas 2003. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid. 2011 - 2013. (2003).

<sup>28</sup> Kandall S.R., Doberczak T.M., Jantunen M., Stein J. The methadone-maintained pregnancy. Clin Perinatol. 26 (1): 173 – 183. (1999).

***PROGRAMA DE MANTENIMIENTO CON  
METADONA***



## **2. PROGRAMA DE MANTENIMIENTO CON METADONA**

El programa de mantenimiento con metadona (PMM) mejora la calidad de vida del paciente, de su familia y de la sociedad, reduciendo la delincuencia y favoreciendo un modo de vida productivo en el ámbito social. El tratamiento con metadona permite reducir los gastos de la salud pública, limitar la propagación del SIDA y de otras enfermedades infecciosas<sup>29</sup>.

En un principio la metadona servía, en el año 1964, para la desintoxicación de los heroinómanos.

Ya en 1965 – 1967 se inician los primeros tratamientos de mantenimiento con metadona, por Dole, Nyswader y Kreek<sup>30</sup>.

Hoy en día se emplea, además, para abordar la adicción a otros opiáceos y también para mejorar la salud pública. Con este programa se pretende conseguir que los adictos tengan una vida socialmente aceptable.

La metadona permite una utilización terapéutica segura y no tóxica, que ayuda a corregir la necesidad neurológica del uso compulsivo de heroína que sufre el paciente, aunque esta puede provocar efectos secundarios al principio del tratamiento<sup>31, 16</sup>.

Anteriormente en los inicios del tratamiento de mantenimiento, la mayoría de los adictos tomaba heroína como droga principal<sup>32</sup>. Hoy en día, un número creciente de pacientes presenta, al entrar en tratamiento, múltiples dependencias; en particular del alcohol, de la cocaína y de los ansiolíticos<sup>16, 7</sup>.

---

<sup>29</sup> Ball J.C., Lange R.W., Myers C.P., and Friedman S.R. Reducing the risk of AIDS through methadone maintenance treatment. *Journal of Health and Social Behavior*. 29: 214 –226. (1988).

<sup>30</sup> Dole V.P., Myswader M, and Kreek M.J. Narcotic blockade. *Archives of Internal Medicine*. 118: 304 – 309. (1966).

<sup>31</sup> Dole V.P., Implications of methadone maintenance for theories of narcotic addiction. *J. Am. Med. Association*. 260: 3025 – 3026. (1988).

<sup>16</sup> Joseph H, Stancliff S, Langrod J. Methadone maintenance treatment (MMT): a review of historical and clinical issues. *Mt Sinai J. Med*. 67 (5 – 6): 347 – 364. (2000).

<sup>32</sup> Isbell H., Vogel V.H. The addiction liability of methadone (amidone, dolphine, 10820) and its use in the treatment of the morphine abstinence syndrome. *Am. J. Psych*. 195: 909 – 914. (1949).

<sup>7</sup> Mark W. Parrino. *Manual de tratamiento con metadona*. Ed. (versión en castellano). Grup Igia. Barcelona. (1997).



## ***Programa de Mantenimiento con Metadona***

Las características de los pacientes admitidos para un tratamiento de mantenimiento con metadona han cambiado enormemente desde la mitad de los años ochenta.

En un principio los criterios de admisión eran estrictos. Sólo se aceptaban adictos de 21 a 40 años de edad. Se consideraba que por encima de los 40 años los toxicómanos habían madurado con el tiempo y abandonaban su dependencia. Debían ser pacientes con dependencia a la heroína de al menos 4 años y haber recaído tras varias tentativas de tratamiento y desintoxicación. Los adictos a múltiples sustancias, los alcohólicos y los individuos que presentaban graves trastornos psiquiátricos o médicos, como la tuberculosis, no eran admitidos<sup>33</sup>.

Al principio las mujeres embarazadas dependientes de los opiáceos no eran aceptadas, ya que era una situación que aún estaba en estudio<sup>33</sup>.

A medida que el tratamiento con metadona se mostraba eficaz y medianamente seguro, los criterios de ingresos fueron ampliados hasta incluir los grupos anteriormente excluidos<sup>34</sup>.

La expulsión del programa se basa en un razonamiento clínico sólido, teniendo en cuenta los intereses del paciente y del programa. La continuidad asistencial debe ser tomada en consideración y la orientación del paciente hacia programas mejor adaptados. Un protocolo adecuado y la atención a los derechos del paciente garantizan que las prácticas de expulsión no sean abusivas o arbitrarias. Los programas deben mantener los lazos entre sí y con otros dispositivos terapéuticos con el fin de facilitar la continuidad asistencial.

El principio del tratamiento con metadona es que las personas pueden cambiar, y cambian, sus comportamientos, en particular cuando reciben un trato humano de calidad. Este es el motivo por el cual, salvo algunas excepciones, no conviene negar la admisión de los pacientes basándose en sus antecedentes o a su participación anterior en el

---

<sup>33</sup> Joseph H., and Appel P. Alcoholism and methadone treatment: Consequences for the patient and the program. *Am. J. Drugs and Alcohol Issues*. II (1,2): 37–53. (1985).

<sup>34</sup> State Methadone Treatment Guidelines. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Substance Abuse Treatment. Rockville, M.D. (1993).

programa. Los candidatos que solicitan ser readmitidos han de poder disfrutar del beneficio de la duda y una vez aceptados de nuevo, el equipo, en su trato, debe tener en cuenta que se trata de una nueva tentativa para resolver problemas de abuso de sustancias, médicos o sociales. El comportamiento pasado no debe ser reprochado, ni interferir con el tratamiento en curso. Al mismo tiempo, el mantenimiento con metadona requiere esfuerzos por parte del paciente y del equipo. El compromiso y la motivación de éste son importantes criterios pronósticos para un resultado positivo<sup>7</sup>.

Cada PMM ha de desarrollar su programa de manera individual, el enunciado de los objetivos debe tener en cuenta la filosofía del programa en materia de dependencia a estupefacientes y otras drogas, de la mejoría de la salud física y emocional de los pacientes y de su calidad de vida<sup>19,35</sup>.

## 2.1. LEGISLACIÓN ESPAÑOLA

La legislación sobre los tratamientos con metadona y otros opiáceos en España puede dividirse cronológicamente en anterior y posterior al año 1990, ya que este año marca claramente una evolución desde una legislación de carácter muy restrictivo a otra más flexible.

El Real Decreto 75 / 1990<sup>36</sup>, deroga todo lo anterior e introduce una flexibilización de los criterios y del marco de tratamiento.

El objetivo de este Real Decreto es regular los tratamientos con los principios activos como: buprenorfina, butorfanol, codeína, dextropropoxifeno, dihidrocodeína, etilmorfina, folcodina, metadona, morfina, noscapina, opio en extracto, pentazocina, petidina y tilidina.

---

<sup>7</sup> Mark W. Parrino. Manual de tratamiento con metadona. Ed. (versión en castellano). Grup Igia. Barcelona. (1997).

<sup>19</sup> Leavitt S. B., Shinderman M., Maxwell S., et al. When “enough” is not enough: New perspectives on optimal methadone maintenance dose. Mt Sinai J. Med. 67: 404 – 411. (2000).

<sup>35</sup> Brog L, Broe D.M., Ho A., Kreek M.J. Cocaine abuse sharply reduced in effective methadone maintenance program. J. Addict Dis. 18 (4): 63 – 75. (1999).

<sup>36</sup> Real Decreto 75/1990, de 19 de enero, por el que se regulan los tratamientos con opiáceos de personal dependientes de los mismos. B.O.E. núm. 20, de 23 de enero de 1990.

## ***Programa de Mantenimiento con Metadona***

Tratamiento de la dependencia de opiáceos que se prescriban en pautas cuya duración exceda de 21 días.

Indica que los tratamientos a que se hacen referencia en esta norma se realizarán en los Centros o servicios sanitarios públicos o privados sin ánimo de lucro. Estos deberán ser acreditados para ellos por los órganos competentes de la Administración Sanitaria de la Comunidad Autónoma correspondiente o por los órganos competentes del Ministerio de Sanidad y Consumo. Podrán acreditarse también servicios en Centros penitenciarios o en otros estamentos de carácter no estrictamente sanitario.

Recoge que la elaboración, conservación, administración y dispensación de la medicación se realizará por los servicios farmacéuticos de los Centros acreditados o, en su defecto, por los órganos competentes del Ministerio de Sanidad y Consumo, o por las oficinas de farmacia acreditadas al efecto. Y que queda sujeta a la normativa vigente sobre estupefacientes y queda sometida al control de la Dirección General de farmacia y Productos Sanitarios.

Los medicamentos utilizados serán prescritos, formulados, dispensados y administrados en solución oral extemporánea.

Regula y marca los criterios generales para la acreditación, que será por un período inferior a dos años.

Los criterios para la admisión a tratamiento que se exigen son: diagnóstico confirmado de dependencia a opiáceos y haber realizado al menos un tratamiento en otra modalidad terapéutica. Podrán ser incluidas personas dependientes de opiáceos que no cumplan las condiciones exigidas, siempre y cuando hayan contraído la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana o se encuentren afectados por patología orgánica severa.

El responsable del Centro o servicio informará trimestralmente a la Comisión del número de pacientes en tratamiento, señalando también los inicios, interrupciones y finalizaciones de los mismos que se hayan producido, así como las razones que los justifican y los opiáceos empleados. Esta información es considerada como mínima y cada Comisión Autonómica de acreditación podrá solicitar información adicional.

## *Programa de Mantenimiento con Metadona*

La Orden Ministerial<sup>37</sup> introduce un nuevo modelo de receta oficial de estupefacientes, evitando el carnet de dosis extraterapéuticas o carnet de extradosis para la prescripción y dispensación de los medicamentos que contengan sustancias incluidas en la Lista I de la Convención Única de Estupefacientes de 1961.

El nuevo modelo de receta incluye el número de teléfono del médico o del centro médico, el número de DNI del paciente o del padre o tutor, así como una previsión sobre si la receta será única o reiterada. En una misma receta sólo puede ser prescrito un medicamento, con la medicación precisa para 30 días como máximo de tratamiento y sin superar un total de cuatro envases.

Con esta Orden se procesa la información que permite detectar la prescripción reiterada y evita el tratamiento múltiple de un paciente por varios médicos.

Esta Orden se destina para facilitar un uso más racional de estos medicamentos en pacientes sometidos a tratamientos prolongados del dolor.

El Real Decreto 5 /1996<sup>38</sup> indica que la experiencia acumulada a lo largo de cinco años de vigencia del Real Decreto 75/1990<sup>36</sup>, de 19 de enero, ha demostrado el acierto y la oportunidad de su promulgación. Pero se han puesto de manifiesto algunas dificultades, en cuanto a la estricta aplicación y operatividad de alguna de sus disposiciones, particularmente en cuanto parece exigir la presencia de un profesional farmacéutico hasta en la fase de tratamiento referida a la administración de la medicación.

El presente Real Decreto modifica al anterior flexibilizando los criterios de admisión, aceptando como pacientes a aquellos que siendo todavía negativos en cuanto a la transmisión de la infección por VIH son usuarios de drogas por vía parenteral.

Suprime la obligatoriedad de que un farmacéutico asuma la administración de la metadona.

---

<sup>37</sup> Orden Ministerial de 25 de abril de 1994, por la que se regulan las recetas y los requisitos especiales para la prescripción y dispensación de los estupefacientes para uso humano. B.O.E. núm. 105, de 3 de mayo de 1994.

<sup>38</sup> Real Decreto 5/1996 de 15 de enero sobre modificación del Real Decreto 75/1990 de 19 de enero, por el que se regulan los tratamientos con opiáceos de personas dependientes de los mismos y de ampliación de su anexo. B.O.E. núm. 44, de 20 de febrero de 1996.

<sup>36</sup> Real Decreto 75/1990, de 19 de enero, por el que se regulan los tratamientos con opiáceos de personal dependientes de los mismos. B.O.E. núm. 20, de 23 de enero de 1990.

## ***Programa de Mantenimiento con Metadona***

Se incluye otro producto nuevo en la lista de principios activos sometidos al Real Decreto por el que se regulan los tratamientos con opiáceos de personas dependientes de los mismos. El LAAM (Levo alfa acetilmetadol), como producto nuevo con eficacia contrastada en varios países en el tratamiento de los adictos a la heroína, y cuya principal ventaja sobre la metadona radica en que no requiere administración diaria como ocurre con la metadona<sup>39</sup>.

Las Comunidades Autónomas pueden otorgar autorización para la prescripción de los tratamientos regulados en esta norma a aquellos facultativos no integrados en centros o servicios acreditados que lo soliciten ante dichos órganos aportando, además de la correspondiente solicitud, la información adicional que le sea requerida.

### **2.2 COMUNIDAD DE MADRID**

En Madrid, se siguen diferentes programas, dependiendo de su finalidad: sustitutivos a opioides, desintoxicación del paciente, seguimiento de un programa libre de drogas. El nivel que se pide en los programas de mantenimiento con metadona puede ser alto, medio o bajo.

El criterio general para que un paciente pase a la oficina de farmacia, es seleccionar a aquellos pacientes que no son conflictivos, que por su comportamiento y su condición no provoque problemas.

La oficina de farmacia se considera el último escalón, para la normalización, se pretende que el paciente recupere su vida normal, relaciones familiares, amistades y trabajo y que vaya a la farmacia a recoger su metadona como podría ir a comprar un antibiótico u otro tipo de medicación.

---

<sup>39</sup> Valdivia J.F., Khattak S. Effects of LAAM and methadone utilization in an opiate replacement clinic. Mt Sinai J. Med. 67: 398 – 403. (2000).

# ***QUÍMICA FARMACÉUTICA***



### 3. QUÍMICA – FARMACÉUTICA

#### 3.1. N° CAS

La metadona clorhidrato, se encuentra descrito en las farmacopeas de uso habitual.

El número CAS, Código del Chemical Abstracts de la metadona clorhidrato es el 1095-90-5<sup>8, 14, 40, 41, 42, 43</sup>.

#### 3.2. DESCRIPCIÓN QUÍMICA

##### 3.2.1. DENOMINACIÓN QUÍMICA

Su denominación es:

Clorhidrato de 6-(dimetilamino)-4,4-difenil-3-heptanona<sup>8, 42, 40</sup>

(±)-6-(dimetilamino)-4,4-difenilheptan-3-ona Clorhidrato<sup>14, 12</sup>

##### 3.2.2. ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>8, 42, 41, 43</sup>

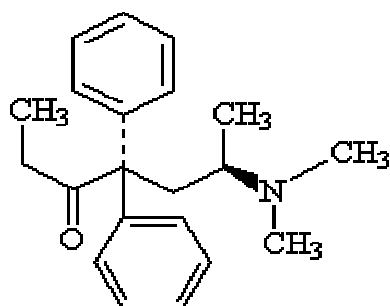


Figura 1: *Estructura química de la metadona*

<sup>8</sup> Catálogo de Especialidades farmacéuticas 2003. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid. 2011 - 2013. (2003).

<sup>14</sup> Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids and post-mortem material. 2<sup>a</sup> ed. The Pharmaceutical Press. 742 – 743. (1986).

<sup>40</sup> Budavari S, ed. "The Merck Index". 12 ed. Rahway (USA). Ed. Merck & CO. 1062 - 1063. (1990).

<sup>41</sup> Metadona clorhidrato. Ficha técnica. Laboratorios Roxane. Columbus. U.S.A. 1- 3. (1998).

<sup>42</sup> U.S.P. 26, N. F. 21. United States Pharmacopeial convention. Inc, Rockville, M. D; 1175 - 1177. (2003).

<sup>43</sup> B. P. British Pharmacopoeia. Ed. The Stationery Office. London. 867 – 869. (1998).

<sup>12</sup> Martindale The complete drug reference. Thirty-second edition. Parfitt K. Royal Pharmaceutical Society. London. England. 53 –55. (1999).



3.2.3. *COMPOSICIÓN CENTESIMAL*<sup>13</sup>

C<sub>21</sub>      H<sub>27</sub>      N      O,      H      Cl

C 72,91%    H 8,16%    N 4,05%    O 4,63%    Cl 10,25%

3.2.4. *PESO MOLECULAR*<sup>14, 42, 44</sup>

345, 91

3.2.5. *ASPECTO FÍSICO*

Polvo cristalino blanco<sup>14, 44</sup>. Presenta sabor amargo seguido de sensación de picor<sup>13, 9</sup>.

3.2.6. *PUNTO DE FUSIÓN*

Punto de fusión de la metadona clorhidrato se encuentra entre<sup>44, 14, 43</sup>: 233–236° C

3.3. PROPIEDADES ESTRUCTURALES

3.3.1. *SOLUBILIDAD*

La metadona clorhidrato es soluble en agua (1 g en 12 ml), en alcohol (1g en 7 ml), y en cloroformo (1g en 3 ml); prácticamente insoluble en éter<sup>14, 43, 45</sup>. Prácticamente

---

<sup>13</sup> Klaus Florey. Analytical Profiles of Drug Substances. Metadona. Nueva York. (EE.UU.) 366 – 439. (1982).

<sup>14</sup> Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids and post-mortem material. 2ª ed. The Pharmaceutical Press. 742 – 743. (1986).

<sup>42</sup> U.S.P. 26, N. F. 21. United States Pharmacopeial convention. Inc, Rockville, M. D; 1175 - 1177. (2003).

<sup>44</sup> Real Farmacopea española. Segunda Edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 1891 - 1892. (2002).

<sup>9</sup> Castaño M. T., Ruiz L. Y Vidal J. L. Monografías Farmacéuticas. 1ª Ed. Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Provincia de Alicante. Alicante. 660 - 662. (1998).

<sup>43</sup> B. P. British Pharmacopoeia. Ed. The Stationery Office. London. 867 – 869. (1998).

<sup>45</sup> Llopis M. J., Baixauli V. Formulario Básico de Medicamentos Magistrales. Distribuciones El Cid. Valencia. 344 – 346. (2001).

insoluble en glicerina<sup>12</sup>. Ligeramente soluble en acetona (1g en 350 ml)<sup>9</sup>. Poco soluble en alcohol isopropílico (1g en 42 ml)<sup>13</sup>.

### 3.3.2. DESVIACIÓN ÓPTICA

La rotación óptica de la disolución de 2,50 g de metadona clorhidrato en agua exenta de dióxido de carbono y diluida hasta 50,0 ml con el mismo disolvente, determinada en una cubeta de 2 dm está comprendida entre<sup>44, 43</sup>:

$$\alpha_D^{25} = \pm 0,05^\circ$$

### 3.3.3. $pK_a$

El  $pK_a$  de la metadona clorhidrato en agua a 20 °C es de 8,3<sup>14, 46, 47</sup>.

### 3.3.4. COEFICIENTE DE REPARTO

El coeficiente de reparto de la DL-metadona entre heptano / solución tampón pH 7,4 a 25 °C es de 0,84.

El coeficiente de reparto de la DL-metadona entre cloroformo / solución tampón pH 7,4 a 25 °C es de 14,56<sup>13</sup>.

---

<sup>12</sup> Martindale The complete drug reference. Thirty-second edition. Parfitt K. Royal Pharmaceutical Society. London. England. 53 -55. (1999).

<sup>9</sup> Castaño M. T., Ruiz L. Y Vidal J. L. Monografías Farmacéuticas. 1ª Ed. Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Provincia de Alicante. Alicante. 660 - 662. (1998).

<sup>44</sup> Real Farmacopea española. Segunda Edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 1891 - 1892. (2002).

<sup>43</sup> B. P. British Pharmacopoeia. Ed. The Stationery Office. London. 867 - 869. (1998).

<sup>14</sup> Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids and post-mortem material. 2ª ed. The Pharmaceutical Press. 742 - 743. (1986).

<sup>46</sup> Marshall, P. B., Brit. J. Pharmacol., 10, 270 (1955).

<sup>47</sup> Beckett, A. H., J. Pharm. Pharmacol., 8, 848 (1956).

<sup>13</sup> Klaus Florey. Analytical Profiles of Drug Substances. Metadona. Nueva York. (EE.UU.) 366 - 439. (1982).

### 3.4. MÉTODOS DE IDENTIFICACIÓN

#### 3.4.1. INFRARROJO

Al analizar la metadona clorhidrato por espectrofotometría de absorción en el infrarrojo se observa como espectro de referencia<sup>43</sup>:

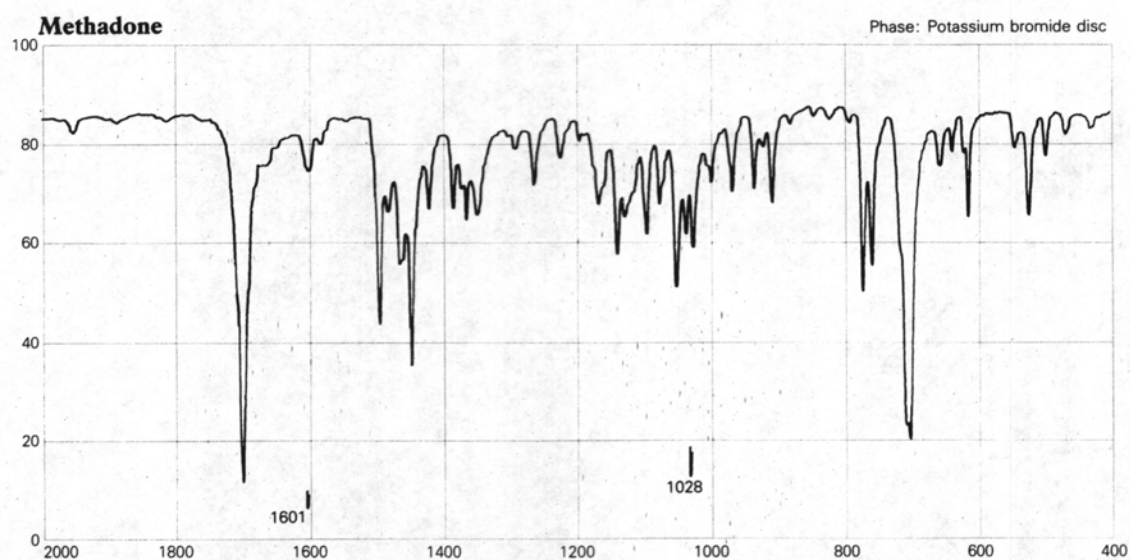


Figura nº 2: *Espectro infrarrojo de la metadona clorhidrato*

Los principales picos de la metadona clorhidrato aparecen a<sup>13, 14</sup>:

710-770  $\text{cm}^{-1}$ , aparece el hidrógeno del carbono aromático que está fuera del plano inclinado.

900-1200  $\text{cm}^{-1}$ , es la región que identifica el esqueleto y los carbonos aromáticos en el plano inclinado.

1300-1500  $\text{cm}^{-1}$ , se encuentra el metileno y el metil del plano inclinado.

<sup>43</sup> B. P. British Pharmacopoeia. Ed. The Stationery Office. London. 867 – 869. (1998).

<sup>13</sup> Klaus Florey. Analytical Profiles of Drug Substances. Metadona. Nueva York. (EE.UU.) 366 – 439. (1982).

<sup>14</sup> Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids and post-mortem material. 2ª ed. The Pharmaceutical Press. 742 – 743. (1986).

1450,1490,1580, y 1600  $\text{cm}^{-1}$ , son característicos del anillo aromático.

1708  $\text{cm}^{-1}$ , característico del carbonil estirado.

2400  $\text{cm}^{-1}$ , se encuentra el grupo amina terciario.

2810-3000  $\text{cm}^{-1}$ , aparece el carbono alifático estirado.

3000-3080  $\text{cm}^{-1}$ , carbono aromático estirado.

### 3.4.2. *ULTRAVIOLETA*

En solución acuosa, el espectro ultravioleta presenta para la metadona clorhidrato valores máximos a 253 nm, 259 nm, 264 nm y 292 nm, haciendo un barrido de entre 200 a 400  $\text{nm}^{14}$ .

La solución etanólica de metadona clorhidrato a la concentración de 0,27 mg / ml, presenta valores máximos a 254, 259, 263 y 293  $\text{nm}^{13}$ .

### 3.4.3. *ESPECTRO DE MASA*

Los principales picos para la metadona clorhidrato son<sup>14</sup> a 72,73, 91, 293, 223, 165, 85, 71.

## 3.5. TÉCNICAS ANALÍTICAS

### 3.5.1. *HPLC*

Según la monografía de la Farmacopea americana<sup>42</sup>, la cromatografía se puede realizar utilizando una columna de 30 cm de longitud y de 3,9 mm de diámetro, rellena de gel de sílice octilsililado R (5  $\mu\text{m}$ ). La velocidad de flujo es de 2 ml por minuto.

---

<sup>14</sup> Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids and post-mortem material. 2<sup>a</sup> ed. The Pharmaceutical Press. 742 – 743. (1986).

<sup>13</sup> Klaus Florey. Analytical Profiles of Drug Substances. Metadona. Nueva York. (EE.UU.) 366 – 439. (1982).

<sup>42</sup> U.S.P. 26, N. F. 21. United States Pharmacopeial convention. Inc, Rockville, M. D; 1175 - 1177. (2003)

Como fase móvil se emplea una solución filtrada y desgasificada con 40 volúmenes de acetonitrilo y 60 volúmenes de fosfato potásico monobásico al 0,033 M, ajustado con ácido fosfórico hasta pH 4,0.

Como detector se emplea un espectrofotómetro ajustado a 254 nm.

El procedimiento de determinación, según la USP 26, consiste en inyectar volúmenes de 10 µl de la solución de referencia. Ajustar la sensibilidad del sistema para que la altura del pico principal obtenido con la solución de referencia sea superior al 40 por ciento de la escala completa del registrador.

### 3.6. ESTABILIDAD DE LA METADONA

#### *3.6.1. ESTABILIDAD EN ESTADO SÓLIDO*

La metadona clorhidrato en forma sólida es muy estable, sin que su estabilidad se vea afectada por la humedad. La farmacopea americana en su última edición indica como condiciones de almacenamiento que únicamente debe presentarse en recipientes protegidos de la luz. La materia prima no requiere especiales condiciones de almacenamiento al estado sólido, encontrándose productos con una estabilidad de 5 años, sin especiales condiciones de conservación<sup>42</sup>.

#### *3.6.2. ESTABILIDAD EN SOLUCIÓN*

Son escasos los estudios realizados sobre la estabilidad de metadona clorhidrato.

Una de las referencias encontradas nos indica que es aconsejable almacenar las soluciones en envases protegidos de la luz y herméticamente cerrados<sup>48, 49</sup>.

---

<sup>42</sup> U.S.P. 26, N. F. 21. United States Pharmacopeial convention. Inc, Rockville, M. D; 1175 - 1177. (2003).

<sup>48</sup> Fernández A., Domínguez M., Méndez M., Ocampo M. T., García R. Formulación Magistral de Medicamentos. 2ª Ed. Colexio Oficial de Farmacéuticos da Provincia de Pontevedra. 85 – 86 y 130 –132. (2003).

<sup>49</sup> Álvarez M. V., Molina M. A., Escrivá A. M. y otros. Manual de Fórmulas Magistrales y Normalizadas. Palma de Mallorca: ed. Servicio de Farmacia Hospitalaria Son Dureta. 141 (1993).

Se deben conservar a temperatura entre 15 y 20° C.<sup>10, 50</sup>.

Roca y colaboradores<sup>51</sup> consideraron que las muestras protegidas de la luz eran más estables, considerando su duración máxima hasta 80 días y que durante su estudio la conservación en nevera no influyó en la estabilidad de las muestras. Para las muestras conservadas en envases sin protección de la luz se considera como tiempo máximo de estabilidad 40 días.

Lauriault y colaboradores<sup>52</sup> consideraron en sus estudios que no se observaba una pérdida significativa de la estabilidad de las soluciones de metadona estudiada durante el tiempo que duro su estudio, que fue variable en función del tipo de vehículo, no superando en ningún caso los 55 días de estudio. Pero consideraron que era aconsejable adicionar un conservante para evitar el crecimiento microbiano que llegaban a sufrir las muestras almacenadas a temperatura ambiente durante un tiempo superior a dos semanas. Las muestras preparadas con benzoato sódico como conservante se estudiaron solamente durante 29 días, sin observar una pérdida de su actividad por encima del 3 % en ningún caso.

Ching y colaboradores<sup>53</sup> llegaron a la conclusión de que la descomposición sufrida por las soluciones de metadona clorhidrato preparadas con hidroxibenzoato de metilo como conservante al 0,1 % y mantenidas a temperatura ambiente no era significativa durante los cuatro meses que duró su estudio. Las muestras se expusieron a la luz fluorescente durante aproximadamente una hora cada día durante su almacenamiento y entre 6 y 8 horas cada día que se realizaba su análisis.

La metadona clorhidrato en los preparados inyectables presenta incompatibilidades físicas y químicas con las soluciones que contienen aminofilina, cloruro amónico,

---

<sup>10</sup> Gerald k. Mc Evoy, Pharm D. AHFS Drugs Information 2002. Published by American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Wisconsin. 2063 – 2066. (2002).

<sup>50</sup> USP DI. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. 14ª ed., (versión en castellano). Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 167 – 178. (1995).

<sup>51</sup> Roca M., Soy D., Deulofeu R., Del Cacho E., Codina C., Ribas J., Solución oral de metadona. Estudio de estabilidad y condiciones de conservación en períodos superiores a 30 días. Farm Hosp. 21 (Esp Congr). 23 – 24 (1997).

<sup>52</sup> Lauriault G., LeBelle M.J., Lodge B. A. y Savard C. Stability of methadone in four vehicles for oral administration. American Journal of Hospital Pharmacy. 48:1252 - 1256. (1991).

<sup>53</sup> Ching m. S. Stead Ch. K. Shilson A. D. Stability of Methadone Mixture with Methyl Hydroxybenzoate as a Preservative. Australia journal Hospital Pharmacy. 19:159 - 61. (1989).

## *Química-Farmacéutica*

amobarbital sódico, clorotiazida sódica, fenitoína sódica, heparina sódica, metilicina sódica, nitrofurantoína sódica, pentobarbital sódico, fenobarbital sódico, bicarbonato sódico y tiopental sódico<sup>10</sup>.

Denson y colaboradores<sup>54</sup> consideraron que las muestras preparadas con solución de cloruro sódico al 0,9 % en inyectable como vehículo para las soluciones de metadona clorhidrato fueron estables al menos durante cuatro semanas almacenadas a temperatura ambiente y sin protección de la luz.

---

<sup>10</sup> Gerald k. Mc Evoy, Pharm D. AHFS Drugs Information 2002. Published by American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Wisconsin. 2063 – 2066. (2002).

<sup>54</sup> Denson D.D., Crews J. C., Grummich K. W., Stirm E. J. y Sue C. A. Stability of methadone hydrochloride in 0,9 % sodium chloride injection in single-dose plastic containers. American Journal of Hospital Pharmacy. 48: 515 - 7. (1991).

## ***MATERIAL***





## 4. MATERIAL

### 4.1. REACTIVOS

- Metadona clorhidrato Esteve Química<sup>®</sup> S.A. Barcelona (España).
- Agua purificada COFARES<sup>®</sup>. Madrid (España).
- Agua Mineral Bezoya<sup>®</sup>. Ortigosa S. A. Segovia. (España).
- Agua de la red. Canal de Isabel II. Madrid. (España).
- Fosfato potásico monobásico Panreac<sup>®</sup>. Madrid. (España).
- Acetonitrilo Lab-Scan<sup>®</sup>. Dublín. (Irlanda).
- Ácido ortofosfórico Merk<sup>®</sup>. Darmstadt. (Alemania).

### 4.2. INSTRUMENTAL

- Balanza de precisión METTLER- Toledo<sup>®</sup> AJ/100 GmbH. Greifensee. (Suiza).
- Baño de ultrasonidos BRANSON 2200<sup>®</sup>
- Filtros de membrana de nylon con diámetro de poro de 0,45 micras.
- Purificadores de agua Milli-Ro 8-Plus y Milli-Q 185. Millipore<sup>®</sup>. Molsheim. (Francia).
- pH-metro Mettler-Toledo<sup>®</sup> MPH 230. Mettler-Toledo GMBH. Greifensee. (Suiza).
- Nevera programada a 4° C Corbero<sup>®</sup>. Madrid. (España).
- Estufa programada a 40° C Cole-Parmer International<sup>®</sup>. Vernon Hill. (EE.UU.).
- Estufa a baja temperatura de precisión programada a 25° C Prebatem Selecta<sup>®</sup> Abrera. Barcelona. (España).

## *Material*

- Estufa bacteriológica y de cultivo modelo 237, programada a 35° C. Selecta<sup>®</sup>-P. Barcelona. (España).
- Agitador magnético-calefactor RCT Basic IKA<sup>®</sup>. Labortechnik. (Alemania).
- Agitador de tubos Minishaker. IKA<sup>®</sup>. Labortechnik. (Alemania).
- Aparato compresión BONALS<sup>®</sup>. Barcelona. (España).
- HPLC Modular:
  - Cromatógrafo de líquidos Gilson<sup>®</sup>. Villers le Bel. (Francia).
    - Bombas 305 y 306
    - Mezclador 811 b
    - Detector UV modelo 116
    - Inyector de muestras 231 XL
  - Integrador Spectra Physics SP 4270. Spectra-Physics. San José. California. (EE.UU.).
  - Columna  $\mu$ Bondapak<sup>TM</sup> Phenyl 125 Å (3,9 mm  $\times$  150 mm i.d., 10  $\mu$ m).

## ***RESULTADOS***

- 1. MÉTODO: VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS*
- 2. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LA METADONA EN SOLUCIÓN*



***MÉTODO: VALIDACIÓN DE MÉTODOS  
ANALÍTICOS***



## **1. MÉTODO: VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS**

### 1.1. HPLC

Este método de cuantificación de la metadona clorhidrato será utilizado en los estudios de estabilidad por Cromatografía Líquida de Alta Resolución.

Se sigue la técnica descrita en la USP 26 para la determinación de metadona clorhidrato en nuestras condiciones de análisis.

#### *CONDICIONES DE LA CROMATOGRAFÍA*

Se utilizó el método descrito por la USP 26<sup>42</sup> y como fase móvil se empleó una mezcla de 40 % v /v de acetonitrilo con 60 % v /v de fosfato potásico monobásico al 0,033 M, ajustado con ácido fosfórico hasta pH 4,0. Esta solución posteriormente se filtró y se desgasificó.

Las condiciones de trabajo mantenidas durante el estudio fueron las siguientes, flujo 2 ml / min, presión de columna aproximada de 9 MPa, volumen de inyección de 100 µl, atenuación de 8. Y una longitud de onda de análisis de 254 nm. La cromatografía se realizó a temperatura ambiente.

#### *PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES*

Seguimos las indicaciones de la USP 26<sup>42</sup> para la metadona oral. Se preparan soluciones patrón de metadona clorhidrato a partir del producto de referencia y se

---

<sup>42</sup> U.S.P. 26, N. F. 21. United States Pharmacopeial convention. Inc, Rockville, M. D; 1175 - 1177. (2003).



### ***Método: Validación de métodos analíticos***

disuelve hasta conseguir una concentración de 10 µg / ml usando como disolvente la fase móvil.

Las soluciones a analizar se preparan con los diferentes excipientes y en las condiciones que más adelante se detallan en cada etapa. Pero antes de realizar el análisis por HPLC, se diluyen con la fase móvil hasta conseguir una concentración teórica de 10 µg / ml, y de este modo poderla comparar con la concentración del patrón, preparado momentos antes de su análisis para evitar su degradación.

Se inyecta un volumen de 100 µl de muestra a estudiar en el cromatógrafo descrito. Para poder comparar las soluciones problema con los patrones se inyectan volúmenes iguales, tanto de la solución problema como de la solución patrón.

Para garantizar el análisis de la metadona clorhidrato durante los estudios de estabilidad se realizará una revalidación previa teniendo en cuenta que este método se encuentra incluido en farmacopeas. En esta validación se realizaran estudios de especificidad, linealidad, precisión, límite de detección y cuantificación y robustez.

### *1.1.1. ESPECIFICIDAD*

Se dice que un método analítico es específico cuando es capaz de determinar cualitativamente el analito sin interferencias de ningún otro compuesto.

El método de HPLC, se muestra como específico, comprobándose que no existe ninguna sustancia que interfiera en el análisis de las distintas formulaciones de nuestro analito. Se comprueba que, a la longitud de onda del análisis, 254 nm, no existen interferencias con los excipientes, ni con los aditivos añadidos a la formulación.

En nuestras condiciones de análisis la metadona aparece a un tiempo de retención de 2,43 minutos. En base a estos resultados podemos considerar que nuestro método es específico para los estudios de estabilidad.

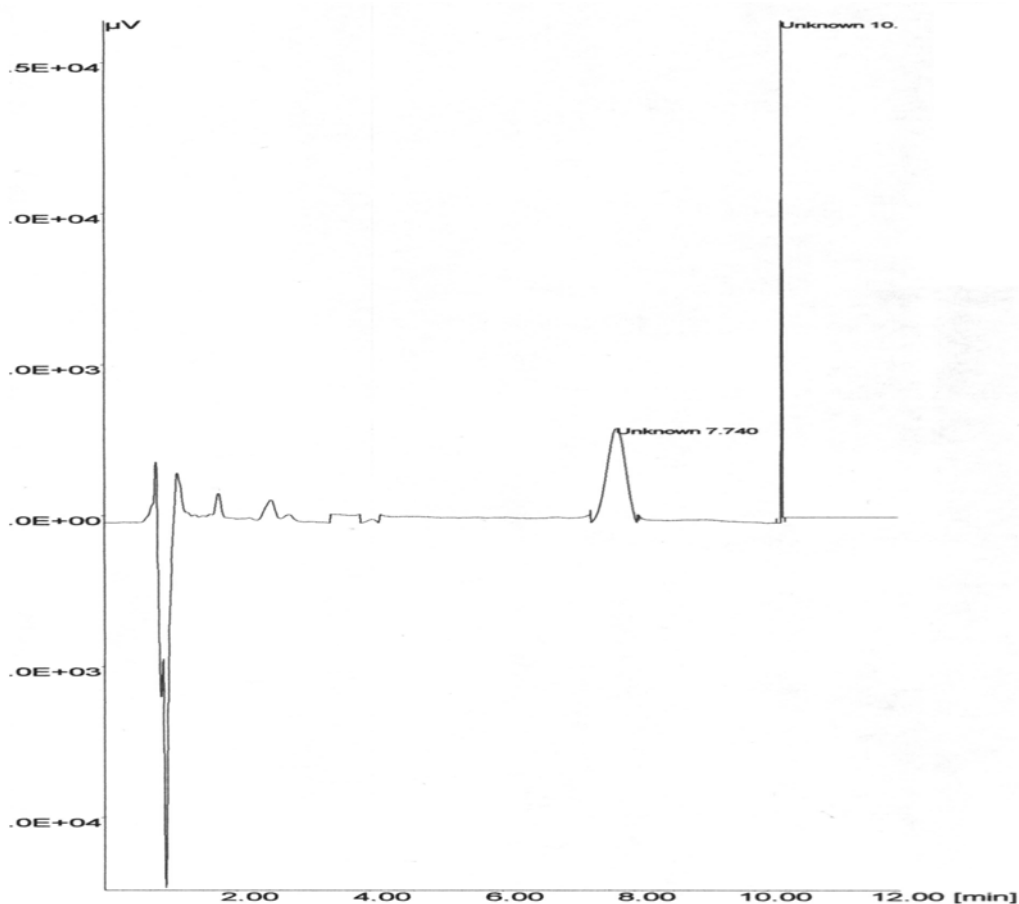


Figura 3: *Cromatograma de una solución preparada con fase móvil.*

## *Método: Validación de métodos analíticos*

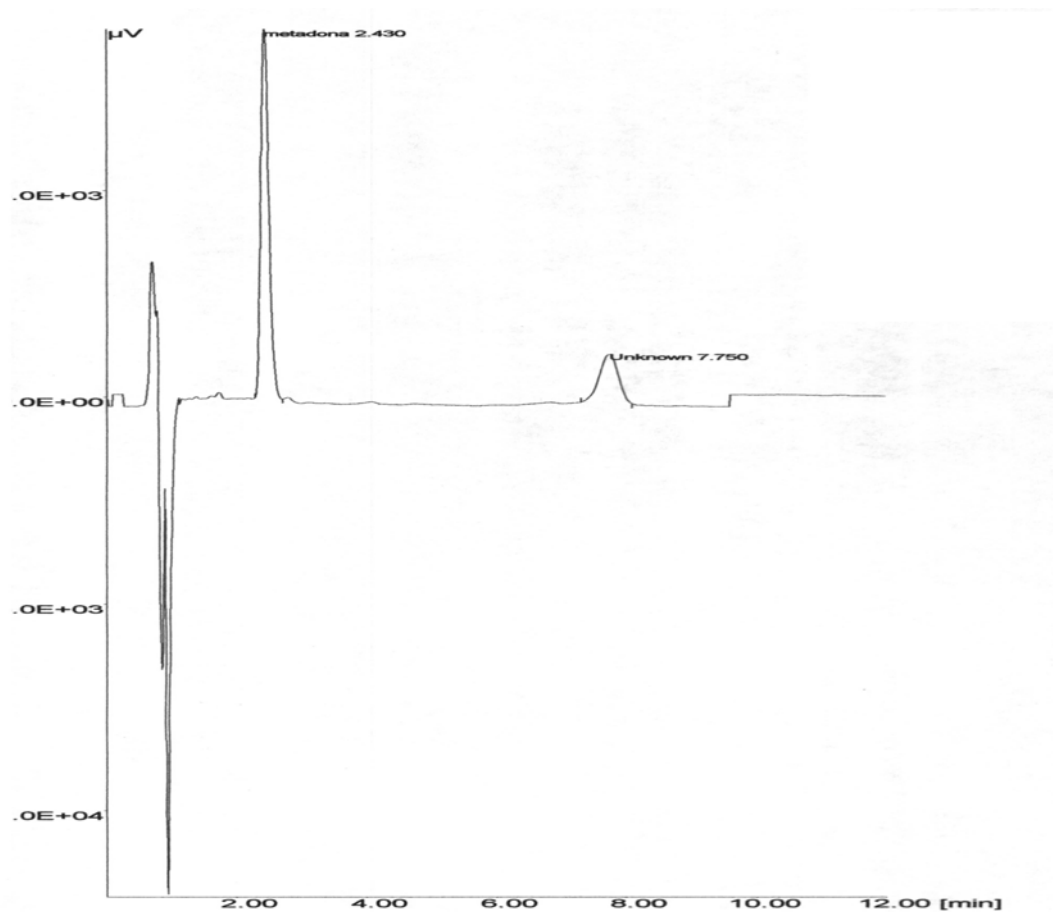


Figura 4: *Cromatograma característico para la metadona clorhidrato 10 µg / ml*

Mediante la técnica de HPLC, se consigue una especificidad del método puesto que se consigue separar los picos de retención correspondientes a la metadona

### *1.1.2. LINEALIDAD*

Se entiende por linealidad a la capacidad de un método analítico de obtener resultados linealmente proporcionales a las concentraciones de analito en la muestra dentro de un intervalo determinado.

El análisis de linealidad se realiza en un rango de concentraciones comprendido entre 1 y 20 µg / ml.

Las muestras analizadas se preparan por dilución de soluciones madre realizadas el mismo día del análisis. A partir de dichos resultados se determina la siguiente recta de regresión por el método de los mínimos cuadrados:

$$a = b x + c$$

$$\mathbf{\textit{Área}} = 6029,35 x - 746,25$$

Su coeficiente de correlación y determinación son los siguientes:

$$\mathbf{R} = 0,9988$$

$$\mathbf{R^2} = 0,9976$$

La suma de cuadrados de los residuales, la desviación estándar de la ordenada en el origen (D. E. de la ordenada en el origen) y de la pendiente (D. E. de la pendiente) y los intervalos de la ordenada en el origen (I. C. de la ordenada en el origen) y de la pendiente (I. C. de la pendiente) para un grado de confianza del 95% se muestran a continuación:

$$\mathbf{\textit{Suma de cuadrados de los residuales}} = 4,9639 \cdot 10^7$$

$$\mathbf{\textit{D. E. de la ordenada en el origen}} = 911,74$$

**I. C. de la ordenada en el origen:**

$$\mathbf{\textit{Limite inferior}} = +2131,46$$

$$\mathbf{\textit{Limite superior}} = +6106,6$$

$$\mathbf{\textit{D. E. de la pendiente}} = 84,692$$

**I. C. de la pendiente:**

$$\mathbf{\textit{Limite inferior}} = +36821,3$$

$$\mathbf{\textit{Limite superior}} = +37190,5$$

## ***Método: Validación de métodos analíticos***

### ***1.1.3. PRECISIÓN***

La precisión de la técnica se realizará mediante los estudios de repetibilidad y de precisión interdías.

#### ***1.1.3.1. REPETIBILIDAD***

Este análisis se realiza a tres concentraciones distintas.

Los resultados de desviación estándar y coeficiente de variación se muestran a continuación.

Tabla 1. *Determinación de la desviación estándar y coeficiente de variación para la determinación de la repetibilidad.*

<b><i>Concentración (<math>\mu\text{g} / \text{ml}</math>)</i></b>	<b><i>Desviación estándar</i></b>	<b><i>Coficiente de variación</i></b>
5,016 4,955 4,798	0,11	2,28
10,212 10,122 9,878	0,17	1,72
14,619 14,508 14,011	0,32	2,25

Los resultados obtenidos muestran una repetibilidad aceptable del método presentando coeficiente de variación en todos los casos inferiores al 3%.

*1.1.3.2. PRECISIÓN INTERDÍAS*

Se determina mediante la desviación estándar y coeficiente de variación de tres concentraciones analizadas tres días diferentes.

Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 2. *Desviación estándar, coeficiente de variación e intervalo de confianza del 95 % para la determinación de la precisión interdías.*

<i>Día</i>	<i>Concentración obtenida (<math>\mu\text{g} / \text{ml}</math>)</i>	<i>Desviación estándar</i>	<i>Coficiente variación</i>
1 2 3	9,74 10,43 9,88	0,36	3,64
1 2 3	9,40 9,78 9,50	0,20	2,06
1 2 3	9,88 9,74 9,21	0,35	3,68

Los resultados obtenidos muestran una precisión interdías aceptable para nuestro método de análisis, mostrando coeficientes de variación inferiores al 5% en todos los casos.

## ***Método: Validación de métodos analíticos***

### ***1.1.4. DETERMINACIÓN DEL LIMITE DE DETECCIÓN Y DE CUANTIFICACIÓN***

El límite de determinación y de cuantificación se calcula a partir de la desviación estándar de la ordenada en el origen según las siguientes ecuaciones:

$$\text{Límite de detección} = \frac{3.3 \times \text{desviación estándar}}{\text{pendiente}}$$

$$\text{Límite de detección} = \frac{3.3 \times 2033,87}{6029,35} = 1,11 \mu\text{g} / \text{ml}$$

$$\text{Límite de cuantificación} = \frac{10 \times \text{desviación estándar}}{\text{pendiente}}$$

$$\text{Límite de cuantificación} = \frac{10 \times 2033,87}{6029,35} = 3,37 \mu\text{g} / \text{ml}$$

No obstante en los estudios experimentales se ha trabajado con concentraciones mínimas de 1  $\mu\text{g} / \text{ml}$  que han presentado unos valores adecuados dentro de nuestra recta de calibrado.

### ***1.1.5. DETERMINACIÓN DE LA EXACTITUD***

A una solución blanco de fase móvil se le añaden cantidades conocidas de metadona y posteriormente se realiza la cuantificación de las soluciones siguiendo el método analítico.

Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 3: *Determinación del porcentaje de recuperación para la determinación de la exactitud.*

<b><i>Concentración de metadona añadida</i></b>	<b><i>Cantidad determinada</i></b>	<b><i>Porcentaje de recuperación</i></b>
10 µg / ml	10,07 µg / ml	100,7 %
10 µg / ml	10,31 µg / ml	103,1 %
10 µg / ml	10,36 µg / ml	103,6 %
10 µg / ml	10,35 µg / ml	103,5 %
10 µg / ml	10,22 µg / ml	102,2 %
10 µg / ml	10,36 µg / ml	103,6 %
10 µg / ml	10,33 µg / ml	103,3 %
10 µg / ml	10,27 µg / ml	102,7 %
10 µg / ml	10,22 µg / ml	102,2 %

De los datos obtenidos se obtiene una recuperación media de 102,76 % y un coeficiente de variación del 0,93 %.



**Método: Validación de métodos analíticos**

**1.1.6. DETERMINACIÓN DE LA ROBUSTEZ**

En la determinación de la robustez se estudia la influencia del tiempo de análisis de muestras conservadas a la luz y a temperatura ambiente.

Se realiza el análisis de una muestra recién preparada y después de 24 horas.

Los resultados en función del porcentaje de metadona inalterado se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 4: *Porcentaje de captopril inalterado después de 24 horas de conservación a la luz y a temperatura ambiente.*

<b>DATOS</b>	<b>TIEMPO</b>	
	<b><i>t = 0</i></b>	<b><i>t = 24 horas</i></b>
<b><i>Datos individuales de área</i></b>	65902 70411 71325	72339 68679 70313
<b><i>Porcentaje de captopril inalterado</i></b>	100 %	101,78 %

De estos datos se concluye que las muestras pueden ser analizadas durante las 24 horas siguientes a su preparación.

***ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LA  
METADONA EN SOLUCIÓN***



## **2. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LA METADONA EN SOLUCIÓN**

### **CAPÍTULO PRIMERO**

#### **2.1. PRIMERA PARTE: INFLUENCIA DEL TIPO DE AGUA Y ENVASE UTILIZADO**

##### *2.1.1. OBJETIVO*

Con este estudio se quiere determinar como influye el envase en la estabilidad de las soluciones de metadona. Para ello las muestras preparadas se guardan en envases de cristal topacio y de plástico traslucido de policloruro de vinilo durante 90 días, cumpliendo ambos tipos de envases las especificaciones incluidas en la Real Farmacopea Española.<sup>55</sup>

Las muestras se almacenan a las temperaturas de  $4^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  en nevera y en estufas programadas a  $25^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  y a  $40^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .

Se realizan ensayos periódicos de las muestras hasta un total de tres meses de almacenamiento, con este tiempo se asegura ampliamente la estabilidad de la solución durante el tiempo de almacenamiento y de administración de la preparación.

##### *2.1.2. LIMITE DE ESTABILIDAD DE LAS MUESTRAS*

La única farmacopea que recoge este tipo de soluciones es la USP 26<sup>42</sup> que considera como valores limite de metadona del 90 al 110 % para las soluciones orales.

Pero en Europa se marcan unos valores límites generales del 95 al 105 % (ICH CPMP / QWP / 556 / 96).

En nuestros estudios de estabilidad tomaremos los valores más restrictivos; con un valor de metadona entre 95 – 105 %.

---

<sup>55</sup> Real Farmacopea española. Segunda Edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 275 – 277. (2002).

<sup>42</sup> U.S.P. 26, F.N. 21. United States Pharmacopeial convention. Inc, Rockville, M.D; 1175 –1177. (2003).

## *Estudios de estabilidad de la metadona en solución*

### *2.1.3. PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES A ANALIZAR*

Se preparan las siguientes muestras:

Metadona clorhidrato 10 mg / ml con agua procedente de la red.

Metadona clorhidrato 10 mg / ml con agua envasada.

Metadona clorhidrato 10 mg / ml con agua purificada y hervida.

### *2.1.4. TOMA DE MUESTRAS*

Se extraen alícuotas de cada muestra a los días 1, 15, 30, 45, 60 y 90 de su elaboración y se realiza posteriormente su análisis mediante HPLC.

### *2.1.5. RESULTADOS*

En esta primera parte se estudia la influencia del tipo de envase empleado para mantener las muestras de metadona y la temperatura de conservación.

Obtenemos las siguientes figuras para las muestras conservadas a 4° C:

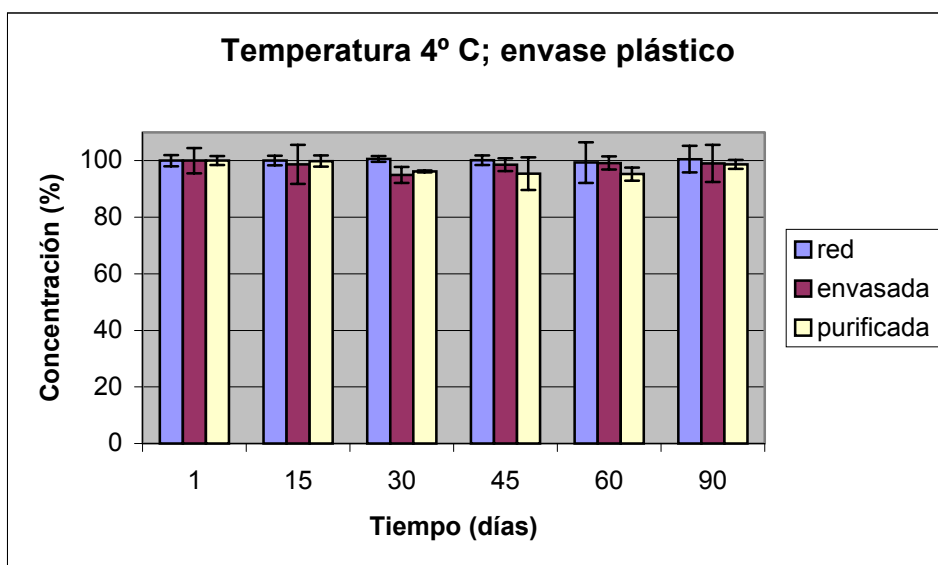


Figura 5: Variación en la concentración de metadona a lo largo de 90 días. Soluciones preparadas con agua de la red, agua envasada y agua purificada. Todas ellas mantenidas en envase de plástico y conservadas en nevera a 4° C.

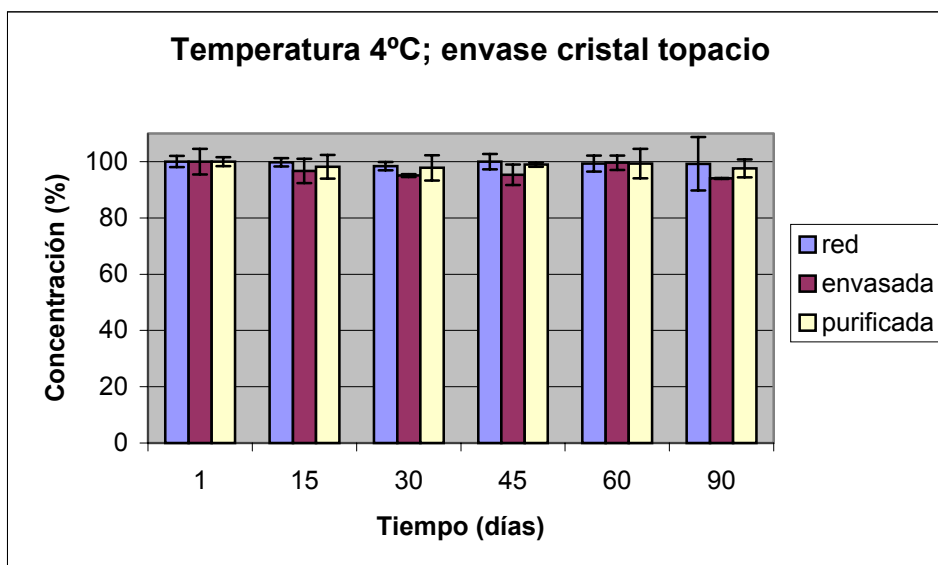


Figura 6: Variación en la concentración de metadona a lo largo de 90 días. Soluciones preparadas con agua de la red, agua envasada y agua purificada. Todas ellas mantenidas en envase de cristal topacio y conservadas en nevera a 4° C.

### *Estudios de estabilidad de la metadona en solución*

Las figuras 5 y 6 muestran que las variaciones en la concentración de metadona durante estos 90 días de estudio son muy pequeñas y que no existen diferencias significativas al utilizar el envase de plástico traslucido frente al de cristal topacio.

Las muestras que se mantienen más estables son las preparadas con agua de la red y conservadas en frascos de plástico traslucido en nevera a 4° C. Todas las muestras superan el 95 % de concentración de metadona inicial. La solución con la concentración más baja fue del  $99,3 \pm 7,2$  % a los 60 días de su elaboración y almacenadas en envases de cristal topacio.

En las muestras elaboradas con agua envasada y almacenadas en frascos de plástico traslucido la concentración más baja de metadona se obtiene al cabo de 30 días de su preparación, alcanzando valores ligeramente inferiores al 95%. Si bien su desviación estándar hace que a los 90 días presente valores ligeramente superiores,  $99,0 \pm 6,5$  %. Las muestras conservadas en frascos de cristal topacio mantienen la concentración de metadona cercanas al 95 % a los 90 días de su elaboración, con un valor del  $94,1 \pm 0,2$  % de concentración remanente de metadona.

Las fórmulas preparadas con agua purificada y hervida alcanzan las concentraciones más bajas a los 60 días, siendo del  $95,3 \pm 2,3$  % para las muestras almacenadas en plástico traslucido. Las soluciones almacenadas en envases de cristal topacio presentan la concentración más baja a los 30 días de su elaboración, siendo de  $97,8 \pm 4,5$  %. En ambos envases la concentración de metadona a los 90 días de su elaboración se encuentra por encima del límite del 95 %, con valores de  $98,7 \pm 1,6$  % y del  $97,6 \pm 3,2$  % respectivamente.

En conclusión, para las muestras conservadas en nevera a 4° C, se observa que no existe una influencia del tipo de envase sobre nuestras condiciones de estabilidad de 4° C

de temperatura y diferentes tipos de aguas como excipientes de la formulación. Únicamente existe una ligera diferencia en el agua envasada conservada en envases de cristal topacio, donde se observa una pequeña pérdida de actividad  $94,1 \pm 0,2$  % a los 90 días de su elaboración.

Las siguientes figuras muestran la concentración de metadona que permanece en las soluciones transcurridos 90 días de su preparación y conservadas en estufa a 25° C:

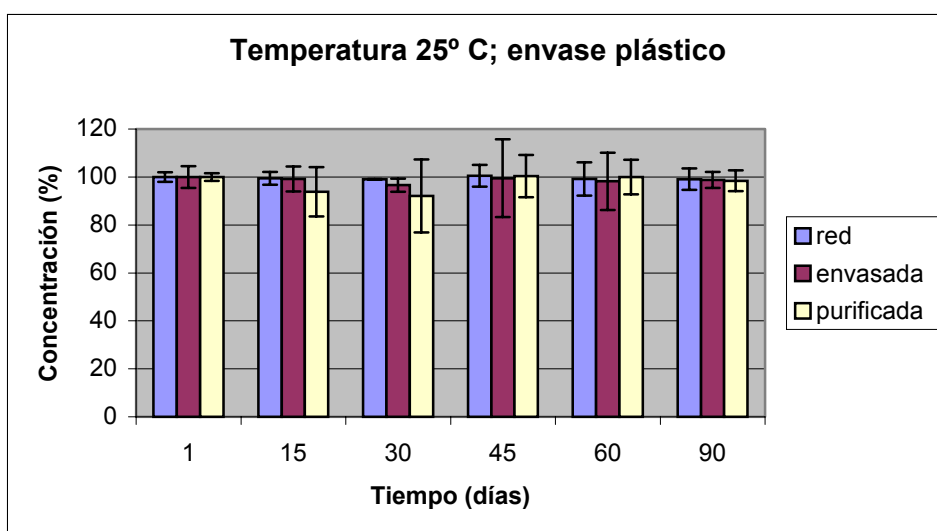


Figura 7: *Variación en la concentración de metadona a lo largo de 90 días. Soluciones preparadas con agua de la red, agua envasada y agua purificada. Todas ellas mantenidas en envase de plástico traslucido y conservadas en estufa a 25° C.*



## Estudios de estabilidad de la metadona en solución

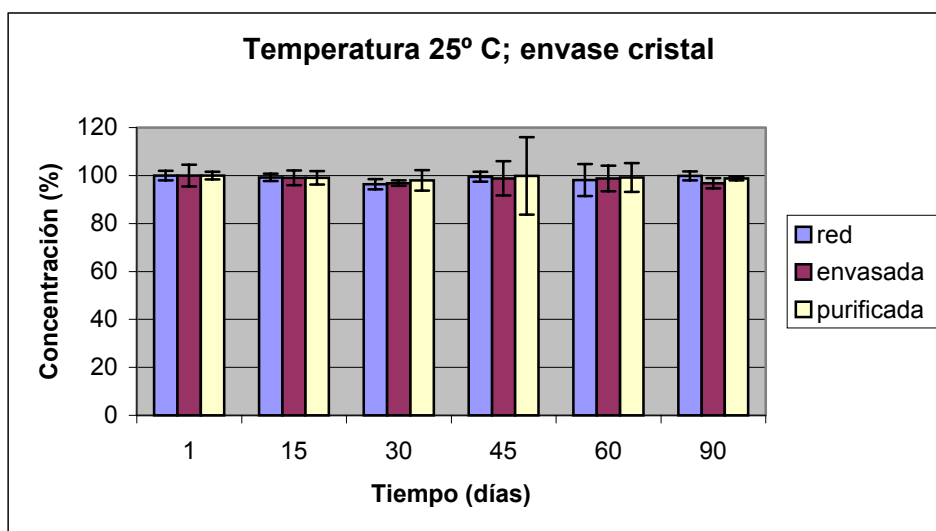


Figura 8: Variación en la concentración de metadona a lo largo de 90 días. Soluciones preparadas con agua de la red, agua envasada y agua purificada. Todas ellas mantenidas en envase de cristal topacio y conservadas en estufa a 25° C.

En las figuras 7 y 8, podemos apreciar pequeñas variaciones en la concentración de metadona durante estos 90 días de estudio.

Las muestras preparadas con agua procedente de la red no sufren grandes variaciones en la concentración de metadona. En ningún caso descienden por debajo del 95 % de la concentración de metadona inicial. Por tanto, ambos envases son adecuados en nuestras condiciones de estabilidad de 25° C y durante 90 días de almacenamiento.

En las muestras preparadas con agua envasada sucede algo semejante al caso anterior, puesto que la variación entre las concentraciones de metadona conservadas en envases de plástico traslucido y los de cristal topacio, es mínima. En ambas condiciones la concentración se mantiene por encima del 95 % de metadona remanente. Si bien, las muestras envasadas en cristal topacio presentan el valor más bajo,  $96,8 \pm 2,1$  %, a los 90 días de su elaboración.

### *Estudios de estabilidad de la metadona en solución*

Las fórmulas elaboradas con agua purificada sufren antes la degradación, si se envasan en plástico, llegando a valores inferiores del 95 % de la concentración inicial. Las concentraciones reflejadas son del  $93,8 \pm 10,3$  % para las muestras conservadas en plástico a los 15 días de su elaboración. Lo que nos indica que para el agua purificada sería aconsejable el empleo de frascos de cristal topacio, pero para el resto de las preparaciones sería indistinto.

Denson D.D. y colaboradores<sup>54</sup> estudiaron la estabilidad de las soluciones de metadona envasadas en plástico de policloruro de vinilo sin protección de la luz, al igual que en nuestro estudio. Pero las soluciones se preparaban solamente con suero fisiológico como vehículo de disolución. Las concentraciones preparadas y analizadas por ellos fueron de 1, 2 y 5 mg / ml, en todos los casos valores inferiores a las de nuestro estudio (10 mg / ml). El trabajo se realizó solamente a temperatura ambiente y se tomaron alícuotas a los 7, 14, 21 y 28 días, que al analizarlas se comprobó que continuaban siendo estables, puesto que la concentración de metadona no era inferior al  $98,7 \pm 2,6$  % en ninguna de las alícuotas tomadas. Por tanto, concluyeron diciendo que las muestras fueron estables al menos durante las cuatro semanas del estudio en esas condiciones.

En las siguientes figuras podemos comparar la concentración de metadona para las muestras conservadas en estufa a 40° C:

---

<sup>54</sup> Denson D.D., Crews J. C., Grummich K. W., Stirm E. J. y Sue C. A. Stability of methadone hydrochloride in 0,9 % sodium chloride injection in single-dose plastic containers. American Journal of Hospital Pharmacy. 48: 515 - 7. (1991).

## Estudios de estabilidad de la metadona en solución

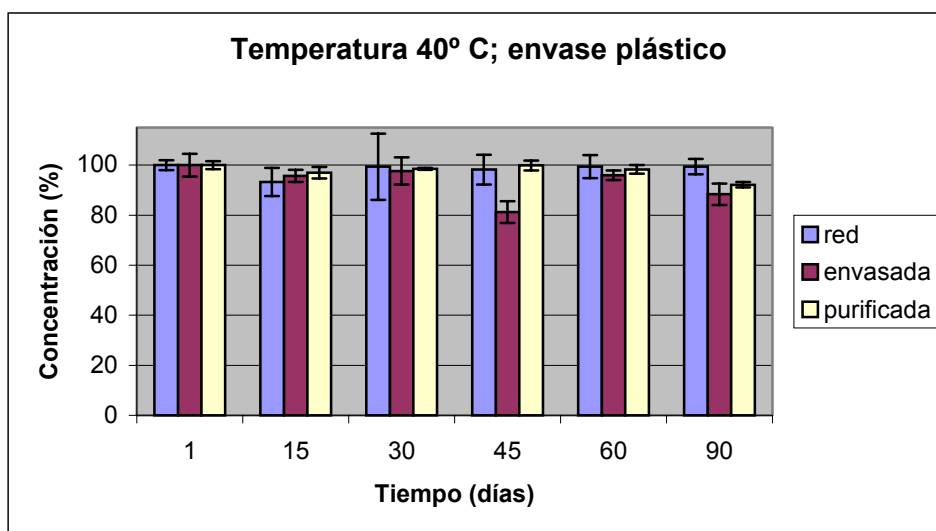


Figura 9: Variación en la concentración de metadona a lo largo de 90 días. Soluciones preparadas con agua de la red, agua envasada y agua purificada. Todas ellas mantenidas en envase de plástico traslucido y conservadas en estufa a 40° C.

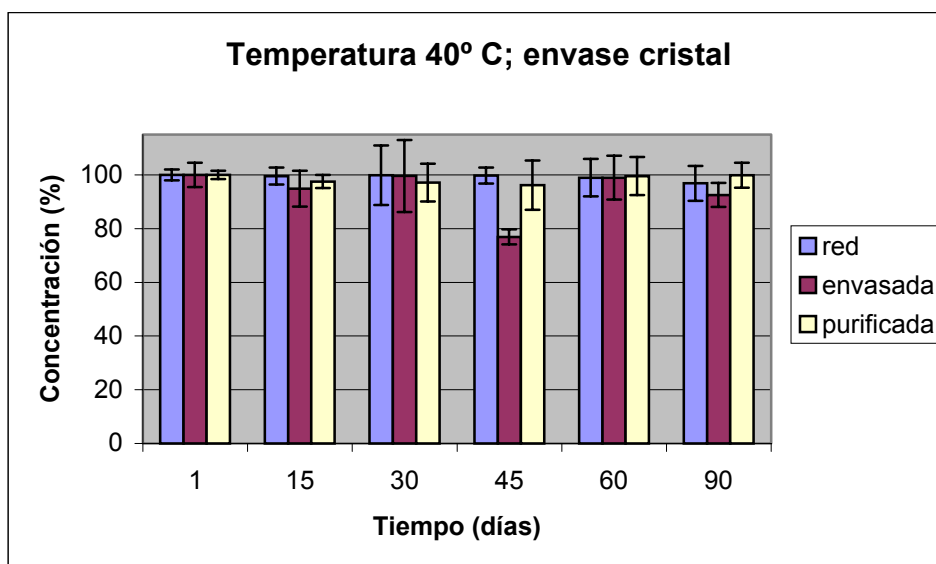


Figura 10: Variación en la concentración de metadona a lo largo de 90 días. Soluciones preparadas con agua de la red, agua envasada y agua purificada. Todas ellas mantenidas en envase de cristal topacio y conservadas en estufa a 40° C.

## *Estudios de estabilidad de la metadona en solución*

Al estudiar las muestras realizadas con agua procedente de la red y conservadas a 40° C, se observa que en la mayoría de las muestras su porcentaje de concentración es superior al  $98,2 \pm 5,9$  %. Este valor se mantiene durante los tres meses del estudio con independencia del tipo de envase utilizado. La única excepción se observa para la muestra estudiada a los 15 días de su elaboración y almacenada en envases de plástico traslucido con un valor de  $93,3 \pm 5,7$  %, frente a  $99,6 \pm 3,2$  % para la muestra conservada en cristal topacio.

En el agua envasada se observa, a los 15 días, una disminución en la concentración de metadona en las muestras mantenidas en envase de cristal topacio,  $94,8 \pm 3,2$  %, valor inferior al 95 %. A los 45 días el valor cae por debajo del 90 % siendo de  $76,9 \pm 2,8$  %, por tanto, las muestras así preparadas son estables solo durante 45 días.

Las muestras elaboradas con agua envasada y almacenadas en frascos de plástico traslucidos a los 45 días de la elaboración contienen sólo el  $81,2 \pm 4,3$  % de metadona inicial.

En el agua envasada se observa que todas las muestras presentan porcentajes de metadona superiores al 90 %, excepto en las muestras estudiadas a los 45 días en envase de cristal topacio que contiene sólo el  $81,2 \pm 4,4$  % de metadona inicial. Este resultado no va a ser tenido en cuenta en nuestros estudios debido a que a los 60 y 90 días se vuelven a encontrar porcentajes elevados de metadona. El hecho de que aparezcan también estos valores bajos en las muestras conservadas en envases de plástico traslucido se puede atribuir a un error puntual en estas muestras.

Las muestras preparadas con agua purificada y almacenadas en frascos de plástico traslucidos mantienen la concentración de metadona superior al 95 % hasta los 90 días de su elaboración, fecha en la que tiene una concentración del  $92,2 \pm 1,1$  %. En las soluciones envasadas en cristal topacio tras los 90 días de estudio la concentración remanente de metadona es de  $99,9 \pm 4,7$  %, cantidad muy superior a las muestras conservadas en plástico traslucido, lo que nos permite considerar que nuestra

## *Estudios de estabilidad de la metadona en solución*

formulación, empleando como vehículo agua purificada es estable en envases de cristal topacio a 40° C de temperatura durante los tres meses que dura nuestro estudio.

### *2.1.6. DISCUSIÓN*

En este estudio se ha evaluado la estabilidad de la metadona a diferentes temperaturas con distinto material de acondicionamiento y empleando agua envasada, agua de la red y agua purificada como medios de disolución.

Durante los tres meses que dura el estudio no encontramos degradaciones elevadas en la metadona, apareciendo al final del estudio en las diferentes formulaciones porcentajes de metadona superiores al 90 % en la práctica totalidad de las muestras estudiadas.

Hay que destacar que las referencias encontradas sobre estudios de estabilidad de la metadona presentan pequeñas variaciones en las concentraciones de metadona a lo largo de sus trabajos, como les ocurre a Lauriault G. y colaboradores<sup>52</sup>. Ellos analizaron las soluciones de metadona preparadas con diferentes tipos de jarabes como vehículo de disolución. Las concentraciones 0,2, 0,8, 1,5 mg / ml, en todos los casos fueron inferiores a las de nuestro estudio, 10 mg /ml. Las muestras se conservaron en nevera durante 55 días y otras se mantuvieron en estufa a 25° C durante tan sólo 29 días. Los resultados que obtuvieron indican que las muestras almacenadas en estufa y que no contenían benzoato sódico, como conservante, no se consideraron adecuadas tras dos semanas de su preparación. En cambio cuando se conservaron a 5° C fueron estables a lo largo de todo el estudio sin observar una marcada pérdida de su actividad.

Denson D.D. y colaboradores<sup>54</sup> tampoco tuvieron en cuenta estas variaciones en la concentración, puesto que durante su estudio las fluctuaciones se encontraban dentro de

---

<sup>52</sup> Lauriault G., LeBelle M.J., Lodge B. A. y Savard C. Stability of methadone in four vehicles for oral administration. *American Journal of Hospital Pharmacy*. 48:1252 - 1256. (1991).

<sup>54</sup> Denson D.D., Crews J. C., Grummich K. W., Stirm E. J. y Sue C. A. Stability of methadone hydrochloride in 0,9 % sodium chloride injection in single-dose plastic containers. *American Journal of Hospital Pharmacy*. 48: 515 - 7. (1991).

los límites establecidos, concentración de metadona superior al 90 % de la cantidad inicial.

Estas fluctuaciones también se aprecian en nuestro trabajo, dando valores que oscilan arriba y abajo durante estos 90 días.

En las muestras almacenadas a 4° C empleando agua de la red se obtienen resultados similares cuando se emplean envases de plástico traslucido o envases de cristal topacio como material de acondicionamiento. En las muestras conservadas a 25° C los resultados son semejantes, independientemente del tipo de envase empleado para almacenarlas. Pero en las muestras preparadas con agua de la red y almacenadas a 40° C se observa una ligera mejoría en cuanto a la estabilidad para las muestras conservadas en envases de cristal topacio.

Las muestras preparadas con agua envasada y almacenadas a 4° C resultan ser estables en los dos tipos de envases estudiados, no encontrándose diferencias significativas en el empleo del plástico traslucido o en el cristal topacio. Resultados similares se obtienen con las muestras almacenadas a 25° C y 40° C.

En las soluciones de metadona preparadas con agua purificada se obtienen resultados muy similares cuando se emplean envases de plástico traslucido o envases de cristal topacio como material de acondicionamiento. Una ligera mejoría es observada en algunos casos en la estabilidad a 4° C en las muestras envasadas en plástico traslucido. Mientras que para las soluciones de metadona preparadas con agua purificada y almacenadas a 25° C y a 40° C las muestras envasadas en cristal topacio son ligeramente más estables.

## *Estudios de estabilidad de la metadona en solución*

### 2.2. SEGUNDA PARTE: INFLUENCIA DE LA TEMPERATURA

#### 2.2.1. OBJETIVO

En esta segunda parte se realiza un estudio de las condiciones de temperatura adecuadas para almacenar las soluciones de metadona.

Ching M. S. y colaboradores<sup>53</sup> realizaron el estudio de la estabilidad en las soluciones de metadona preparadas a la concentración de 5 mg / ml y conservadas a temperatura ambiente. Consideraron que las muestras eran estables durante cuatro meses.

En nuestro trabajo se realizan estudios con concentraciones de 10 mg / ml. Concentraciones utilizadas habitualmente en el Programa de Mantenimiento con Metadona (PMM).

De acuerdo con las (ICH CPMP / QWP / 556 / 96) los estudios de estabilidad se podrían realizar a distintas temperaturas de 4° C, 25° C y 40° C en ambos tipos de envases: plástico translucido y cristal topacio.

#### 2.2.2. PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES A ANALIZAR

Las soluciones se preparan con metadona 10 mg / ml disuelta en agua procedente de la red, agua envasada y agua purificada.

En la toma de muestras se extraen alícuotas a los días 1, 15, 30, 45, 60 y 90 de su elaboración y se realiza posteriormente su análisis mediante HPLC.

#### 2.2.3. RESULTADOS

Las siguientes figuras muestran la concentración de metadona remanente tras 90 días de su elaboración:

---

<sup>53</sup> Ching m. S. Stead Ch. K. Shilson A. D. Stability of Methadone Mixture with Methyl Hydroxybenzoate as a Preservative. Australia journal Hospital Pharmacy. 19:159 - 61. (1989).

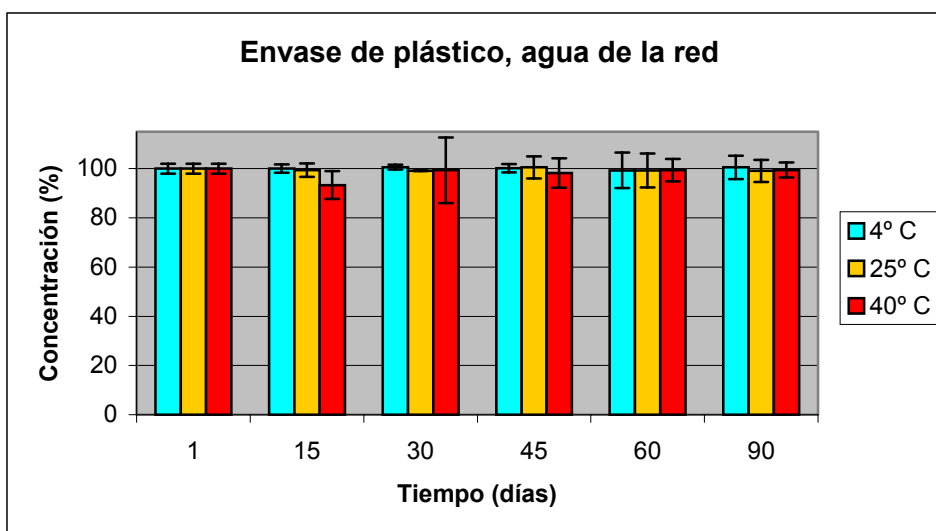


Figura 11: *Variación en la concentración de metadona a lo largo de 90 días. Soluciones preparadas con agua de la red mantenidas en envase de plástico traslucido y conservadas a 4° C, 25° C y 40° C.*

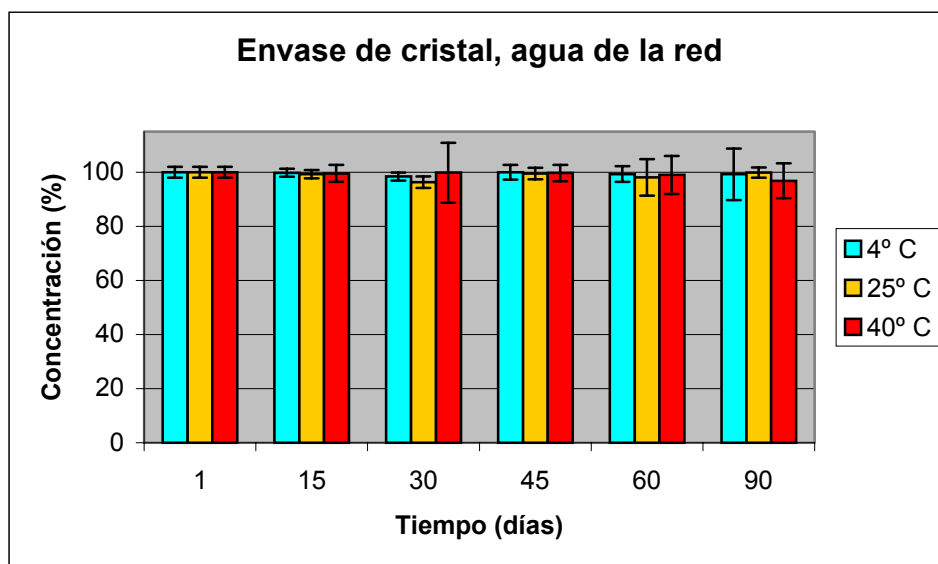


Figura 12: *Variación en la concentración de metadona a lo largo de 90 días. Soluciones preparadas con agua de la red mantenidas en envase de cristal topacio y conservadas a 4° C, 25° C y 40° C.*



## Estudios de estabilidad de la metadona en solución

Como se observa en las figuras 11 y 12, las muestras preparadas con agua de la red presentan una buena estabilidad a lo largo de los 90 días de su almacenamiento, no encontrándose diferencias significativas entre las diferentes temperaturas. La concentración remanente de metadona a lo largo de estos 90 días no bajó del  $93,3 \pm 5,7$  % para una temperatura de  $40^{\circ}\text{C}$  y 15 días de almacenamiento. Este valor puntual es un dato que no debe ser tenido en cuenta ya que con posterioridad se vuelven a superar en todas las muestras el 98 % de metadona para el agua del grifo en plástico traslucido y en cristal topacio.

En todos los casos sus concentraciones de metadona son superiores al 95 % y todavía se encuentra dentro de los valores límite de metadona recogidos en la USP 26<sup>42</sup>.

Las siguientes figuras muestran la concentración de metadona remanente en las muestras después de 90 días de su elaboración:

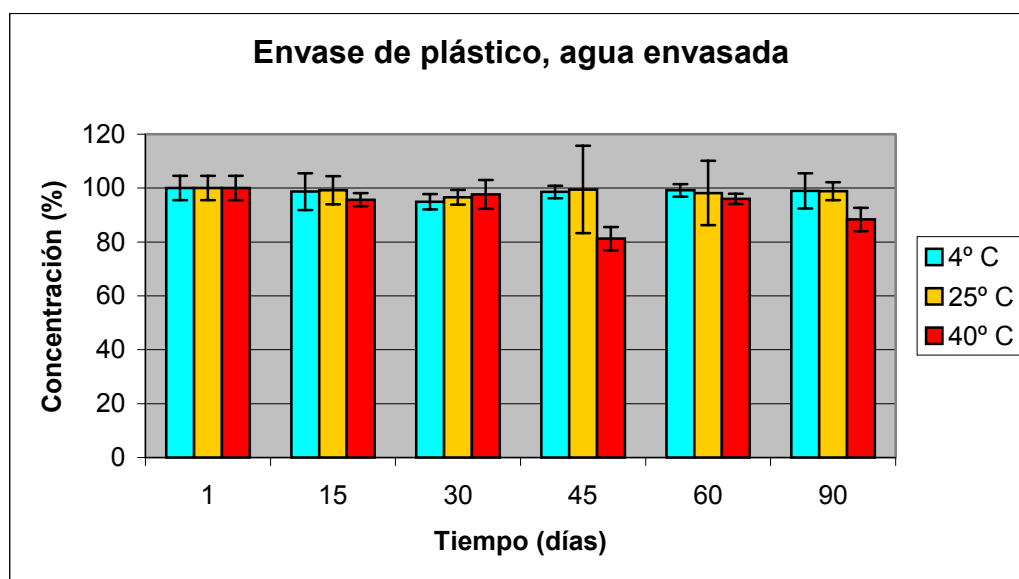


Figura 13: Variación en la concentración de metadona a lo largo de 90 días. Soluciones preparadas con agua envasada mantenidas en envase de plástico traslucido y conservadas a  $4^{\circ}\text{C}$ ,  $25^{\circ}\text{C}$  y  $40^{\circ}\text{C}$ .

<sup>42</sup> U.S.P. 26, F.N. 21. United States Pharmacopoeial convention. Inc, Rockville, M.D; 1175 –1177. (2003).

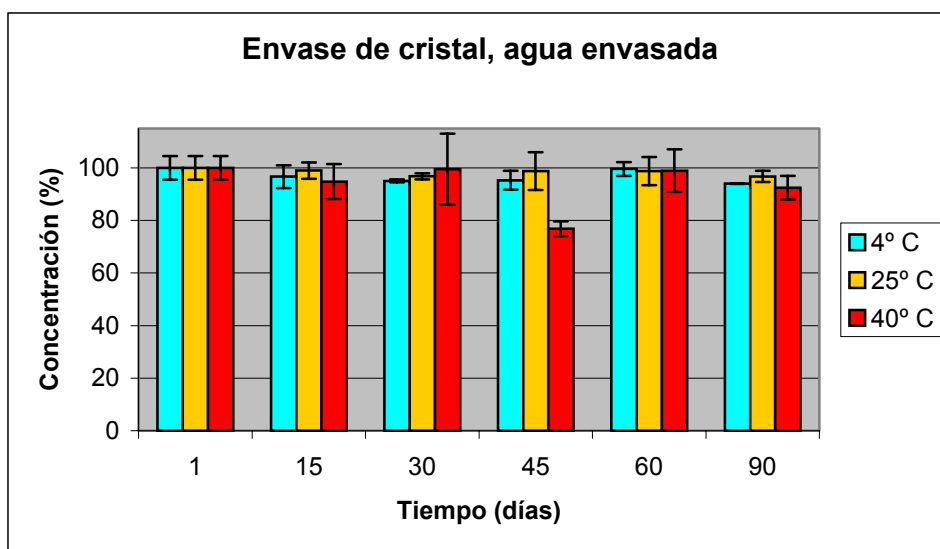


Figura 14: *Variación en la concentración de metadona a lo largo de 90 días. Soluciones preparadas con agua envasada mantenidas en envase de cristal topacio y conservadas 4° C, 25° C y 40° C.*

En las figuras 13 y 14 se puede observar que la concentración de metadona se mantiene superior al 95%, para las muestras conservadas en estufa a 25° C, independientemente del envase en el que estaban contenidas.

En las muestras conservadas en nevera a 4° C y envasadas en cristal topacio, su concentración se mantiene por encima del 95% hasta los 90 días cuando su concentración remanente de metadona es de  $94,0 \pm 0,2$  %. Las muestras envasadas en plástico traslucido a los 30 días su concentración es ligeramente inferior al 95%, siendo de  $94,9 \pm 2,8$  %.

De forma puntual observamos que a 40° C las muestras presentan valores muy bajos a los 45 días. Así, para las envasadas en plástico traslucido es de  $81,2 \pm 4,3$  % y para las envasadas en cristal la concentración de metadona es de  $76,9 \pm 2,8$  %, valores inferiores al 90 %. Este dato aunque no cumple las especificaciones de la farmacopea, posiblemente sea atribuido a un problema de dilución ya que con posterioridad todos los valores son

### *Estudios de estabilidad de la metadona en solución*

muy superiores al 90 % marcado como valor límite de metadona por la USP 26. Esta variación se puede atribuir a un defecto de manipulación de estas muestras.

Estos resultados generales de estabilidad nos indican que las soluciones de metadona preparadas con agua envasada se pueden mantener a 25° C, durante tres meses, sin que su concentración sea inferior al 95% de la concentración inicial, independientemente del tipo de envase empleado para conservarlas.

Las siguientes figuras muestran las variaciones en la concentración de metadona, para las muestras preparadas con agua purificada:

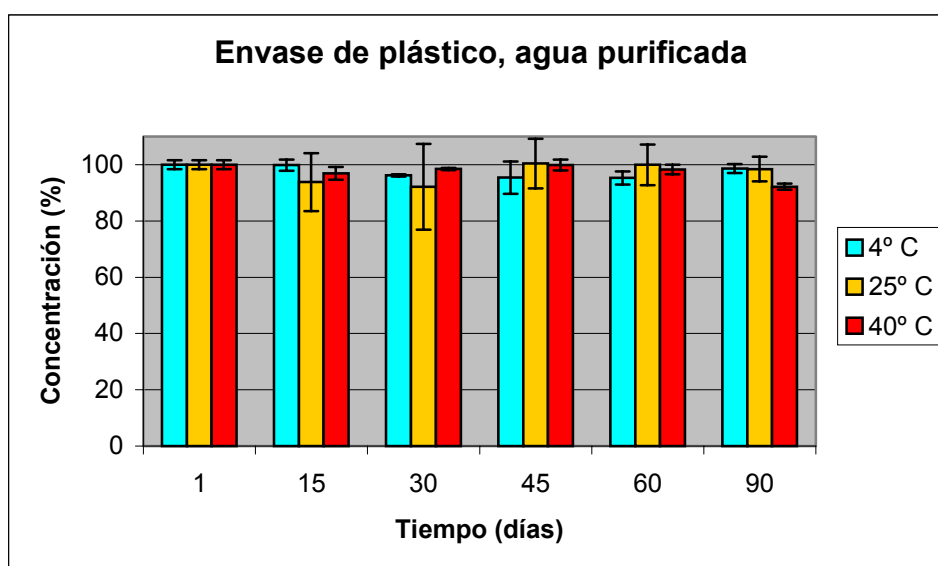


Figura 15: *Variación en la concentración de metadona a lo largo de 90 días. Soluciones preparadas con agua purificada, almacenada en envase de plástico traslucidos y conservadas a 4° C, 25° C y 40° C.*

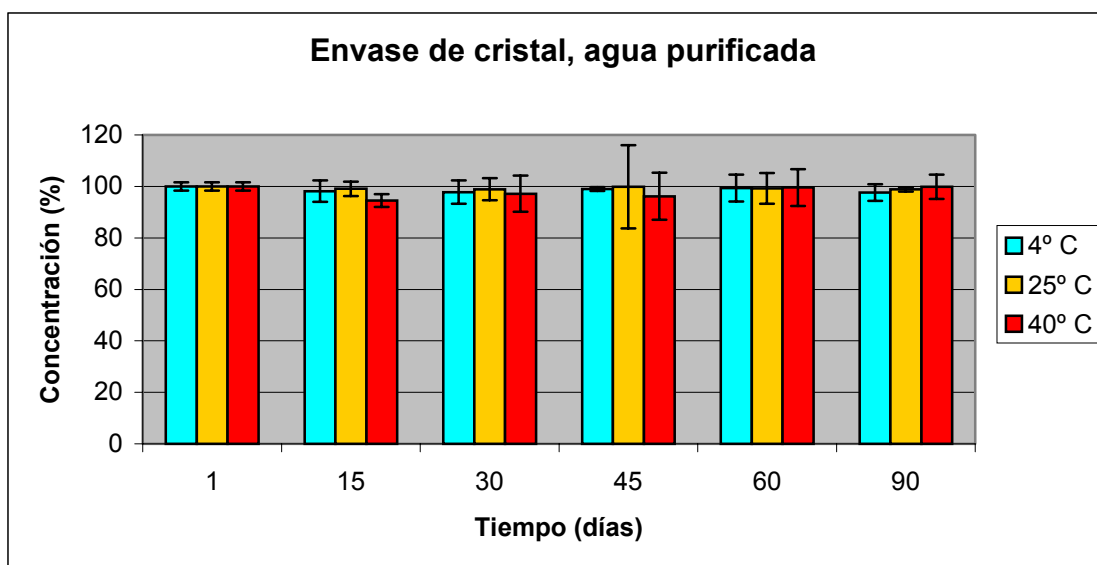


Figura 16: *Variación en la concentración de metadona a lo largo de 90 días. Soluciones preparadas con agua purificada, almacenadas en envase de cristal topacio y conservadas a 4° C, 25° C y 40° C.*

Como se ve en las figuras 15 y 16, las soluciones preparadas con agua purificada presentan una concentración remanente de metadona superior al 95% de la concentración inicial en todas ellas al cabo de 90 días. Pero si analizamos detenidamente, observamos que las muestras conservadas a 4° C en plástico traslucido se mantienen muy próximas al 95% de la concentración inicial a partir de los 30 días, mientras que las soluciones conservadas en envases de cristal topacio a los 30 días de su preparación mantienen su concentración en valores de  $97,8 \pm 4,5$  %. Resultados similares se encuentran en las muestras almacenadas a 90 días, con un valor de  $97,6 \pm 3,2$  %. De acuerdo con estos resultados todas las muestras se encuentran dentro de los límites establecidos del 95 % marcado para nuestras soluciones de metadona.

Para las muestras conservadas en estufa a 25° C, se observan pequeñas fluctuaciones en la concentración que son cercanas al 95 % tras los primeros 15 días de su elaboración, en el caso de las soluciones almacenadas en envases de plástico traslucidos y del  $98,9 \pm$

## *Estudios de estabilidad de la metadona en solución*

4,3 % para las muestras envasadas en cristal topacio a los 30 días. En ambos casos tras 90 días de su elaboración en ningún momento la concentración se encuentra por debajo del límite establecido.

Las muestras conservadas en estufa de 40° C presentan una concentración de metadona inferior al 95% de la inicial al llegar a los 90 días de su elaboración, para las muestras envasadas en plástico traslucido. En todos los casos estamos hablando de pequeñas variaciones en los porcentajes de metadona que pueden ser debidos más a errores en la técnica analítica que a variaciones en la estabilidad de nuestras soluciones, estos resultados nos permiten considerar que nuestra solución es estable a los 90 días de su elaboración almacenadas a estas temperaturas y en estos envases.

### *2.2.4. DISCUSIÓN*

Roca y colaboradores<sup>51</sup> llegaron a la misma conclusión que nosotros en sus estudios, puesto que consideraron que no se observaban diferencias significativas en cuanto a la estabilidad de las muestras, cuando se almacenaban en diferentes temperaturas. Las temperaturas de almacenamiento que estudiaron fueron de 4° C y 25° C. En nuestro estudio también hemos tenido en cuenta los 40° C, como temperatura de almacenamiento, los resultados nos indican que incluso a esta temperatura extrema la concentración de metadona se mantiene por encima del límite establecido por la farmacopea americana durante los tres meses del estudio.

Roca y colaboradores<sup>51</sup> prepararon las muestras con suero fisiológico como vehículo de disolución y las concentraciones de metadona fueron de 1 y 5 mg / ml. Estos valores son diferentes a los que actualmente se emplean en el PMM, siendo de 10 mg / ml en todos los casos. Esta es la concentración de metadona que hemos estudiado en nuestros trabajos y los vehículos también difieren de los de ellos, siendo agua de la red, agua envasada y agua purificada. Pero a pesar de estas diferencias los resultados son

---

<sup>51</sup> Roca M., Soy D., Deulofeu R., Del Cacho E., Codina C., Ribas J., Solución oral de metadona. Estudio de estabilidad y condiciones de conservación en períodos superiores a 30 días. *Farm Hosp.* 21 (Esp Congr). 23 – 24 (1997).

semejantes, puesto que tampoco encontramos diferencias significativas en la estabilidad de las preparaciones almacenadas en las diferentes temperaturas de nuestro estudio 4° C, 25° C y 40° C.

Ching y colaboradores<sup>53</sup> obtuvieron en sus estudios resultados semejantes a los nuestros. Llegaron a la conclusión de que las muestras preparadas con metadona a la concentración de 5 mg / ml, empleando como excipiente hidroxibenzoato de metilo al 0,1 % y almacenadas durante 4 meses a temperatura ambiente no experimentaron una degradación superior al 10 % de la concentración de metadona inicial. El excipiente que emplearon como vehículo fue una mezcla compleja preparada con jarabe de limón B.P., ácido cítrico monohidrato B.P., jarabe B.P., glicerina B.P., y agua purificada B.P.

Roca y colaboradores<sup>51</sup> realizaron el estudio durante 80 días, transcurridos estos, llegaron a la conclusión de que las muestras durante los primeros 30 días eran estables, pero la concentración de metadona disminuía siendo del 93 % a los 40 días y del 83 % a los 40 días de su elaboración. En nuestros estudios durante los 90 días del estudio la concentración de metadona clorhidrato se mantiene por encima del 95 % de la concentración de metadona inicial, en cualquiera de las condiciones anteriormente descritas.

Lauriault y colaboradores<sup>52</sup> consideraron que era necesario adicionar conservante para evitar la contaminación microbiana que sufrían las muestras almacenadas a temperatura ambiente o mantenerlas en nevera a 5° C, para evitar su contaminación. En cuanto a la estabilidad de las soluciones de metadona, sus resultados indicaron que las preparaciones estudiadas eran estables durante todo el tiempo que duró el estudio independientemente de la temperatura de almacenamiento de las muestras. Como

---

<sup>53</sup> Ching m. S. Stead Ch. K. Shilson A. D. Stability of Methadone Mixture with Methyl Hydroxybenzoate as a Preservative. Australia journal Hospital Pharmacy. 19:159 - 61. (1989).

<sup>51</sup> Roca M., Soy D., Deulofeu R., Del Cacho E., Codina C., Ribas J., Solución oral de metadona. Estudio de estabilidad y condiciones de conservación en períodos superiores a 30 días. Farm Hosp. 21 (Esp Congr). 23 – 24 (1997).

<sup>52</sup> Lauriault G., LeBelle M.J., Lodge B. A. y Savard C. Stability of methadone in four vehicles for oral administraton. American Journal of Hospital Pharmacy. 1991; 48:1252-6.

### *Estudios de estabilidad de la metadona en solución*

nuestras soluciones no presentan agente conservador, será necesario su almacenamiento en nevera (4° C), para garantizar su estabilidad desde el punto de vista microbiológico.

## **CAPÍTULO SEGUNDO**

### **2.3. ESTUDIO GENERAL**

#### **2.3.1. OBJETIVO**

El propósito de este capítulo es realizar un estudio de la estabilidad de las soluciones de metadona durante tres meses, analizando la muestra en periodos más cortos de tiempo. Puesto que los resultados obtenidos en el capítulo anterior nos indican que no existe una influencia del tipo de envase, ni de la temperatura de almacenamiento y que las diferencias son muy ligeras dependiendo del tipo de agua empleada como vehículo de disolución, vamos a estudiar la estabilidad de las soluciones de metadona en las condiciones más habituales de uso:

Soluciones preparadas con agua purificada como vehículo, almacenadas a 4° C y a 25° C y envasadas en cristal topacio.

#### **2.3.2. PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES A ANALIZAR**

Se preparan soluciones de metadona clorhidrato en agua purificada a la concentración de 10 mg / ml.

Como los resultados obtenidos en el capítulo anterior nos indican que las soluciones son estables durante los tres meses del estudio, no consideramos necesario adicionar aditivo alguno.

#### **2.3.3. TOMA DE MUESTRAS**

Se extraen alícuotas de las muestras cada 7 días de su elaboración y se realiza posteriormente su análisis mediante HPLC.



## Estudios de estabilidad de la metadona en solución

### 2.3.4. RESULTADOS

Las siguientes gráficas muestran los porcentajes de metadona presentes en las muestras preparadas con agua purificada, conservadas a 4° C y a 25° C, a lo largo de los 91 días de estudio.

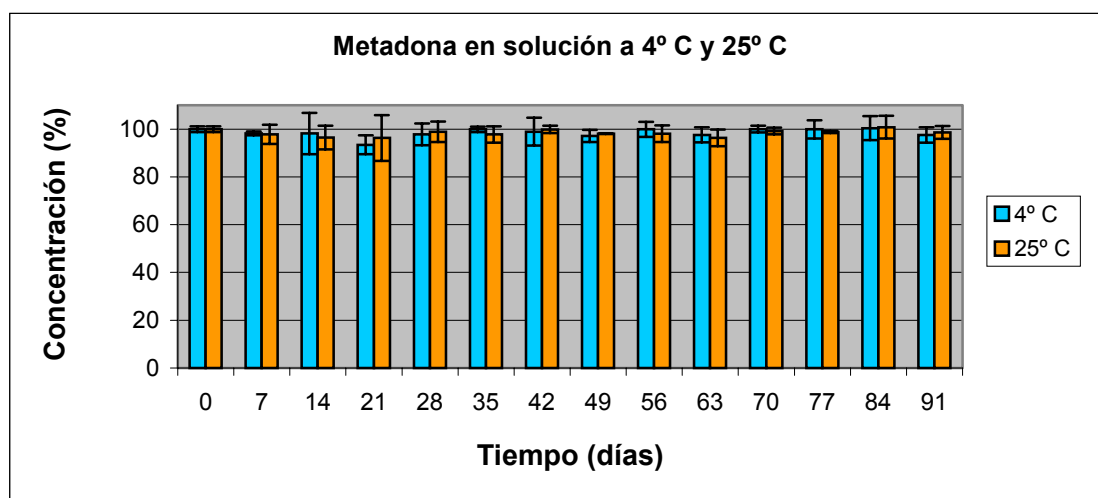


Figura 17: Variación en la concentración de metadona a lo largo de 91 días. Soluciones preparadas con agua purificada, almacenadas en envase de cristal topacio y conservadas a 4° C y 25° C.

Como se ve en la figura 17, las soluciones preparadas con agua purificada presentan una concentración remanente de metadona superior al 95 % de la concentración inicial en la mayoría de las muestras transcurridos 91 días de su elaboración. Excepto para la muestra conservada en nevera a 4° C y analizada a los 21 días, cuya concentración de metadona es de  $93,4 \pm 4,0$  %, que aun siendo inferior al 95 % es un valor superior al límite establecido por la U.S.P. 26<sup>42</sup>.

<sup>42</sup> U.S.P. 26, F.N. 21. United States Pharmacopeial convention. Inc, Rockville, M.D; 1175 –1177. (2003).

2.3.5. *DISCUSIÓN*

Durante los 91 días que dura el estudio no encontramos degradaciones elevadas en la metadona, apareciendo al final del estudio en las diferentes formulaciones porcentajes de metadona superiores al 95 % en la totalidad de las muestras estudiadas. Esto nos indica que podemos considerar que las muestras así preparadas pueden permanecer almacenadas y utilizarse para extraer la dosis diaria del paciente durante un tiempo de al menos 3 meses.

## **CAPÍTULO TERCERO**

### **2.4. ESTUDIO MICROBIOLÓGICO**

Consideramos que es necesario realizar un estudio microbiológico y determinar el recuento de gérmenes aerobios viables totales en las muestras, siguiendo el método de la placa marcado en la RFE<sup>56</sup> de acuerdo con la categoría 3: Preparaciones para administración oral y rectal, presenta un límite de “no más de  $10^3$  bacterias aerobias y no más de  $10^2$  hongos por ml”. Con este estudio queremos valorar las condiciones de conservación más idóneas.

Las muestras preparadas con agua purificada conservadas tres meses en estufa a 25° C y en nevera a 4° C, durante este tiempo se manipularon para extraer muestras semanalmente. No se observa en ellas un número de UFC / ml (unidades formadoras de colonias) significativo.

Estos datos nos indica que estas muestras, tanto las conservadas en nevera a 4° C, como en estufa a 25° C, cumplen el nivel guía orientativo de calidad para las aguas destinadas a consumo humano.

Por tanto podemos mantener las soluciones de metadona clorhidrato preparadas en agua purificada y envasadas en frasco de cristal topacio a 25° C durante al menos tres meses sin que se produzca un crecimiento significativo de microorganismos.

En nuestros estudios a diferencia de Lauriault y colaboradores<sup>52</sup> consideramos que no es necesario la adición de un conservante para evitar el crecimiento microbiano, puesto que a diferencia de ellos en nuestras muestras no se observó crecimiento microbiano en ninguna de ellas después de 90 días de estudio, incluyendo aquellas que se conservaron a 25° C.

---

<sup>56</sup> Real Farmacopea española. Segunda Edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 454. (2002).

<sup>52</sup> Lauriault G., LeBelle M.J., Lodge B. A. y Savard C. Stability of methadone in four vehicles for oral administration. American Journal of Hospital Pharmacy. 1991; 48:1252-6.

## **DISCUSIÓN FINAL**

### **2.5. VEHÍCULO**

En nuestro estudio no se observan diferencias importantes en la concentración de metadona en las muestras preparadas con agua procedente de la red, agua envasada o agua purificada.

### **2.6. TEMPERATURA**

Las concentraciones de metadona de las muestras conservadas a diferentes temperaturas: 4° C, a 25° C y a 40° C, permanecen por encima del límite establecido.

### **2.7. MICROBIOLOGÍA**

Las soluciones de metadona preparadas con agua purificada y envasadas en frascos de cristal topacio a 4° C y a 25° C, no presentan crecimiento microbiano trascurridos 3 meses de su elaboración.

## **PROPUESTA GALÉNICA PARA LA METADONA. CONCLUSIONES.**

Las soluciones de metadona son muy estables en cualquiera de las condiciones estudiadas.

El estudio realizado nos sirve para comprobar que las soluciones, preparadas habitualmente en farmacia para el tratamiento de pacientes, podría elaborarse con agua purificada, envasarse en frascos de cristal topacio y conservarla tanto a 4° C en nevera como mantenerla a temperatura ambiente, 25° C, sin que ello produjese una merma en su concentración, durante al menos 90 días después de su elaboración. Aunque para reducir el riesgo de contaminación microbiana se debe aconsejar su almacenamiento en nevera.

### *Estudios de estabilidad de la metadona en solución*

Incluso utilizando el criterio general actual de la Unión Europea que suele poner como límites de riqueza 95 – 105 %, estas formulaciones de metadona son estables.





***CAPTOPRIL***





# ***INTRODUCCIÓN***



## **ORIGEN DEL CAPTOPRIL**

La historia del captopril se puede considerar que comienza en 1968<sup>57</sup>, cuando el químico Ondetti, que trabajaba en los laboratorios Squibb, empieza a hacer pruebas con las gotas de veneno extraídas de los colmillos del *Bothrops Jararaca Jaracussa*, también conocida como la víbora brasileña del hoyo. Reptil de color marrón oscuro, su hábitat se encuentra entre las hojas de los árboles más frondosos en la Selva del Amazonas. Su veneno provoca la muerte de sus víctimas por una bajada de la presión arterial muy acusada.

Los investigadores de Squibb, pensaron en la utilización de este veneno para tratar la hipertensión e intentan desarrollar un extracto del veneno de la serpiente que no fuese tóxico para el hombre y se pudiera emplear como fármaco.



Figura 18: *Bothrops Jararaca Jaracussa*

En 1971 Ondetti y sus colaboradores, consiguen a partir de su veneno, aislar una sustancia, a la que denominan teprotida. De su estudio se concluye que era un

---

<sup>57</sup> Ondetti, M. A., Willians, N. J., Sabo, E. F., Pluscec, J., Weaver, E. R.; and Kocy, O., *Biochemistry*, 10, 4033 (1971).

## ***Introducción***

nonapéptido con acción hipotensora. Esta se consigue mediante la inhibición de una hexopeptidasa, conocida como Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA)<sup>58, 59</sup>.

La teprotida, era clínicamente eficaz contra la hipertensión, pero su coste era muy elevado y su efectividad muy relativa, ya que sólo era activa por vía parenteral. Se necesitaba un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) que fuese efectivo vía oral.

Como primer paso, imprescindible para ayudar a diseñar nuevos IECA, había que conseguir diseñar la estructura del receptor de la ECA y el hipotético punto de unión del inhibidor con la enzima<sup>60</sup>. Se observa que la actividad enzimática, es muy similar a la que presenta la carboxipeptidasa A, teniendo ambas, un punto de unión con su receptor conteniendo zinc, aunque no estaba en la misma posición.

En 1973 se desarrolló el ácido D-2-bencilsuccínico, como un inhibidor simple de la carboxipeptidasa A<sup>61</sup>. Posteriormente se estudia la configuración tridimensional de los aminoácidos que formaban el lugar de unión catalítico del enzima y se analiza el espacio disponible y los posibles puntos de anclaje para el sustrato o inhibidor<sup>62</sup>.

Con el modelo de receptor diseñado, a partir de 1974, se empiezan a estudiar, análogos a la teprotida obtenidos sintéticamente.

Cada posible candidato, se valoraba *in vitro*, comprobando su actividad inhibidora sobre la ECA, empleando las propiedades contráctiles del íleon de cerdo guineano. Los ensayos estudian la contracción de la musculatura lisa, que produce un aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos<sup>63</sup>.

Se obtiene succinil-L-prolina, viendo que es más estable que la teprotida. Ensayos posteriores con D-2-metilsuccinil-L-prolina (derivado de la succinil-L-prolina) producen una actividad inhibitoria 14 veces mayor que la anterior.

---

<sup>58</sup> Gavras, H., Brunner, H. R., Larga, J. H., Sealey, J. E. Gavras, I., and Vukovich, R.A., *New Eng. J. Med.*, 291, 817 (1974).

<sup>59</sup> Pratt. W. B., Taylor P. *Principles of Drug Actino. The basis of Pharmacology.* 3ª Ed. New York., 38 (1990).

<sup>60</sup> Cushman, D. W., and Cheung, H. S., *Biochem. Pharmac.*, 20, 1637 (1971).

<sup>61</sup> Byers, L. D. and Wolfwnden, r., *Biochem.*, 12, 2070 (1973).

<sup>62</sup> Cushman, D. W., Cheung, H. S., Sabo, E. F. and Ondetti, M. A., *Biochemistry*, 16, 5484 (1977).

<sup>63</sup> Rubin, B., Laffan, R. J. Kotler, D. G., O'Keefe, E. H., DeMaio, D. A., and Goldberg, M. E., *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 204, 271 (1978).

Por sustitución del grupo carboxilo final por un grupo sulfidrilo, se obtiene el captopril, 14000 veces más activo que el succinil-L-prolina<sup>64</sup>.

La comunidad científica anuncia en 1977 la actividad antihipertensiva del captopril por vía oral<sup>65</sup>.

En 1981 ya estaba disponible para el tratamiento de la hipertensión arterial<sup>66</sup>. La investigación clínica indicó que era muy eficaz en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, pues tenía una afinidad muy específica por el sitio de unión de la ECA, con unos mínimos efectos adversos.

Se había comprobado que el captopril era un medicamento de elección cuando los tratamientos convencionales antihipertensivos fallaban o mostraban demasiados efectos secundarios<sup>67</sup>.

Los investigadores Ondetti y Cushman, por sus trabajos para la obtención del captopril, recibieron la concesión a la investigación médica de Albert Lasker, el equivalente americano del premio Nobel de medicina.

---

<sup>64</sup> Cushman, D. W., Pluscec, J., Williams, N. J. weaver, E. R., Sabo, E. F., Kocy, O., Chueng, H. S., and Ondetti, M. A., *Experientia*, 29, 1031 (1973).

<sup>65</sup> Ondetti, M. A., Rubin, B., and Cushman, D. W., *Science*, 196, 441 (1977).

<sup>66</sup> New Drug Application No. 18-343 Submitted by E. R. Squibb & Sons Inc., Approved April 6, (1981).

<sup>67</sup> Levine, T. B., Franciosa, J. A., Cohn, J. N., *Circulation*, 62, 35 (1980).

## *Introducción*

## ***OBJETIVO Y PLANTEAMIENTO***





## **OBJETIVO**

El objetivo de este trabajo es el desarrollo galénico de una fórmula magistral en solución oral, útil y estable durante un periodo de tiempo razonable para las actuales aplicaciones clínicas en pediatría.

El captopril, en la forma farmacéutica de comprimidos, se comercializa en dosis de 12,5 mg, 25 mg, 50 mg y 100 mg de captopril<sup>68, 69</sup>. En pacientes pediátricos la dosis inicial de captopril es de 0,25 mg / Kg de peso y día, aunque en niños propensos a la hipertensión la dosis inicial debe reducirse a 0,15 mg / Kg.<sup>74, 70</sup> Cuando se quiere emplear en estas concentraciones se hace imprescindible su preparación como fórmula magistral, ya que no existe ninguna especialidad en la actualidad que permita administrar estas dosis con seguridad.

La estabilidad del captopril en solución es baja. Existen distintos trabajos en los que se estudia, como los de: Pramar, Gupta y Vetea; Anaizi y Swenson; Nahata, Morosco y Hipple; Pereira y Tam; Chan, Sato y Claybaugh. En estos estudios, no se superan los 30 o 60 días de estabilidad, en función de las condiciones del estudio y los autores. Estos cortos periodos de caducidad unidos a la baja incidencia de esta patología en pediatría, son los responsables en gran medida, de que la industria farmacéutica no tenga interés en el desarrollo de este tipo de soluciones orales.

---

<sup>68</sup> Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2003. Consejo General de Colegios Oficiales de farmacéuticos. Madrid. 824 - 826. (2003).

<sup>69</sup> Capoten®. Captopril comprimidos. Ficha técnica. Bristol-myers Squibb Company. New Jersey. U.S.A. 1- 4. (1996).

<sup>74</sup> Martindale The complete drug reference. Thirty-second edition. Parfitt K. Royal Pharmaceutical Society. London. England. 836-837. (1999).

<sup>70</sup> Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. 14 edición (2ª en español) USPDI. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1321-1325. (1995).

## ***PLANTEAMIENTO***

### **1. CAPÍTULO PRIMERO**

#### 1.1. PRIMERA PARTE

Se estudia la influencia del tipo de agua empleada como vehículo para disolver el captopril. También se determinan las condiciones de almacenamiento más estables.

#### 1.2. SEGUNDA PARTE

En esta segunda parte se valora la influencia de la adición del EDTA disódico como agente quelante.

#### 1.3. TERCERA PARTE

Se realiza el estudio microbiológico de las muestras para valorar las condiciones de conservación más idóneas.

### **2. CAPÍTULO SEGUNDO**

Se estudia la estabilidad de las soluciones de captopril según los diferentes aditivos analizados.

### **3. CAPÍTULO TERCERO**

Se analiza la influencia del pH en la estabilidad de las soluciones preparadas con captopril.

## ***PARTE GENERAL***

- 1. FARMACOLOGÍA*
- 2. QUÍMICA-FARMACÉUTICA*
- 3. MATERIAL*



# ***FARMACOLOGÍA***



## 1. FARMACOLOGÍA

### 1.1. MECANISMO DE ACCIÓN

Se desconoce el mecanismo exacto de la acción antihipertensiva, pero se sabe que está relacionado con la inhibición competitiva de la Enzima Conversora de Angiotensina I (ECA), dando lugar a la disminución de la tasa de conversión de angiotensina I en angiotensina II, la cual es un potente vasoconstrictor. Esto produce un aumento secundario de la actividad de la renina plasmática y una reducción directa de la secreción de aldosterona, con la consiguiente reducción de la resistencia vascular periférica y reducción de la retención de sodio y agua. Estos efectos conducen a una disminución de la presión sanguínea. Al reducirse la retención de sodio y agua se pueden producir pequeños incrementos de potasio sérico, junto con pérdidas de sodio y fluidos<sup>69, 70</sup>.

Sin embargo, no existe una correlación consistente entre los niveles de renina y la respuesta al fármaco. La ECA es idéntica a la bradiquininasa y, por tanto, el captopril puede interferir con la degradación de la bradiquinina incrementando las concentraciones de bradiquinina y prostaglandina E<sub>2</sub>, esto puede explicar la falta de correlación entre los niveles de renina y la respuesta del fármaco<sup>71, 69</sup>.

El captopril como reductor de la carga cardiaca en la insuficiencia cardiaca congestiva: disminuye de forma significativa la resistencia vascular periférica y la presión arterial, reduce la presión capilar pulmonar de enclavamiento y la resistencia vascular pulmonar mejorando el gasto cardiaco. Aumenta el volumen minuto e incrementa el tiempo de tolerancia al ejercicio. Estos efectos hemodinámicos y clínicos se presentan tras la primera dosis.

Los posibles mecanismos por los que el captopril mejora la supervivencia y la evolución clínica tras un infarto de miocardio incluyen: disminución de la dilatación

---

<sup>69</sup> Capoten®. Captopril comprimidos. Ficha técnica. Bristol-myers Squibb Company. New Jersey. U.S.A. 1- 4. (1996).

<sup>70</sup> Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. 14 edición (2ª en español) USPDI. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1321-1325. (1995).

<sup>71</sup> Captopril Cinfa® E. F. G. Ficha Técnica. Navarra. España. 1-12. (1998).



## *Farmacología*

ventricular izquierda progresiva y del deterioro de la función ventricular izquierda e inhibición de la activación neurohumoral<sup>72</sup>.

---

<sup>72</sup> Brees M. H., Berkow R. editores. El Manual Merck de diagnóstico y tratamiento. 10ª edición española. Madrid: Harcourt. Madrid. 130, 168, 176, 1647. (1999).

## 1.2. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DEL CAPTOPRIL

A continuación se expone un resumen sobre los parámetros farmacocinéticas del captopril<sup>68, 73</sup>.

### 1.2.1. ABSORCIÓN

La absorción del captopril es rápida en el tracto gastrointestinal, al menos del 75%, pero la absorción se reduce en presencia de alimentos. Esta reducción puede ser del 30 al 40 %<sup>69, 70</sup>, aunque también hay datos que indican una reducción del 10 al 50%<sup>73</sup>. Por lo tanto el captopril debe administrarse una hora antes de la ingesta o dos horas después de la misma<sup>74</sup>.

La absorción de captopril alcanza el máximo de los niveles plasmáticos al cabo de una hora de su administración.

### 1.2.2. DISTRIBUCIÓN

Aproximadamente el 25 – 30 % de captopril circula unido a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina<sup>70, 68</sup>.

---

<sup>68</sup> Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2003. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid. 824 - 826. (2003).

<sup>73</sup> Duchin, K. L. , McKinstry D. N., Cohen A. I. and Migdalof B. H. Pharmacokinetics of Captopril in Healthy subjects and in Patients with Cardiovascular Diseases. *Clinical Pharmacokinetics* 14: 241-259 (1988).

<sup>69</sup> Capoten®. Captopril comprimidos. Ficha técnica. Bristol-myers Squibb Company. New Jersey. U.S.A. 1- 4. (1996).

<sup>70</sup> Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. 14 edición (2ª en español) USPDI. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1321-1325. (1995).

<sup>74</sup> Martindale The complete drug reference. Thirty-second edition. Parfitt K. Royal Pharmaceutical Society. London. England.836 – 837. (1999).

## *Farmacología*

### *1.2.3. METABOLISMO*

El captopril se metaboliza a nivel hepático<sup>70</sup>.

### *1.2.4. EXCRECIÓN*

Más del 95 % de la dosis absorbida se elimina por orina, el 40 – 50 % como fármaco inalterado y el resto como metabolitos en forma de: dímeros de captopril por formación de puentes disulfuro y captopril con cisteína conjugados mediante una unión disulfuro. La semivida de eliminación renal es aproximadamente de dos horas<sup>68, 70, 73</sup>.

La semivida aparente de eliminación sanguínea del captopril es inferior a 3 horas.<sup>75</sup> En los pacientes con insuficiencia renal pueden sufrir acumulación del fármaco, puesto que la vida media en ellos se ve aumentada incluso hasta 32 horas.<sup>70</sup>

### *1.2.5. SEMIVIDA*

La reducción de presión sanguínea comienza a los 15 – 60 minutos de la dosis y la concentración sérica es máxima a los 60 – 90 minutos de la administración oral de una dosis única de captopril.<sup>70</sup>

La duración del efecto es aproximadamente de 6 a 12 horas tras la administración de una dosis única, pero es dosis dependiente. La reducción de la presión sanguínea puede ser progresiva, pudiendo necesitar varias semanas de tratamiento para alcanzar el efecto terapéutico máximo.<sup>70</sup>

---

<sup>70</sup> Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. 14 edición (2ª en español) USPDI. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1321-1325. (1995).

<sup>68</sup> Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2003. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid. 824 - 826. (2003).

<sup>73</sup> Duchin, K. L. , McKinstry D. N., Cohen A. I. and Migdalof B. H. Pharmacokinetics of Captopril in Healthy subjects and in Patients with Cardiovascular Diseases. Clinical Pharmacokinetics 14: 241-259 (1988).

### 1.3. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Las principales indicaciones del captopril son<sup>68, 69, 72, 74</sup>:

#### *1.3.1. HIPERTENSIÓN*

El captopril está indicado en el tratamiento de la hipertensión.

El captopril es eficaz sólo o en combinación con otros agentes antihipertensivos, especialmente con los diuréticos tiazídicos. Los efectos hipotensores del captopril y de las tiazidas son aditivos.

#### *1.3.2. INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA*

Captopril está indicado en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Su efecto terapéutico no requiere la presencia de digital, aunque en la mayor parte de los ensayos clínicos realizados, el paciente recibía digital y diuréticos junto con captopril.

#### *1.3.3. INFARTO DE MIOCARDIO*

Está indicado en el post-infarto de miocardio tras 72 horas de estabilidad hemodinámica en pacientes que hayan presentado insuficiencia cardiaca en el curso de la enfermedad o que tengan evidencia de fracción de eyección disminuida.

---

<sup>68</sup> Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2003. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 824 - 826. (2003).

<sup>69</sup> Capoten<sup>®</sup>. Captopril comprimidos. Ficha técnica. Bristol-myers Squibb Company. New Jersey. U.S.A. 1- 4. (1996).

<sup>72</sup> Brees M. H., Berkow R. editores. El Manual Merck de diagnóstico y tratamiento. 10ª edición española. Madrid: Harcourt. 130, 168, 176, 1647. (1999).

<sup>74</sup> Martindale The complete drug reference. Thirty-second edition. Parfitt K. Royal Pharmaceutical Society. London. England.836 – 837. (1999).

## *Farmacología*

### *1.3.4. NEUROPATÍA DIABÉTICA*

Captopril está indicado en el tratamiento de la nefropatía diabética en pacientes insulino dependientes, ya sean normotensos o hipertensos.

El captopril previene la progresión de la enfermedad renal y reduce las secuelas críticas que a ella se asocian, como la necesidad de diálisis, trasplante renal y la mortalidad.

### 1.4. SITUACIÓN EN ESPAÑA<sup>68, 71</sup>

El captopril está autorizado en España desde noviembre de 1981, con las siguientes indicaciones:

- Hipertensión arterial.
- Insuficiencia cardiaca congestiva.
- Infarto de miocardio, en el postinfarto, tras 72 horas de estabilidad hemodinámica en pacientes que hayan presentado insuficiencia cardiaca o con evidencia de fracción de eyección disminuida
- Nefropatía diabética, en insulino dependientes, tanto en normotensos como en hipertensos.

El captopril se encuentra comercializado en la forma farmacéutica de comprimidos y con las dosis de 12,5 mg, 25 mg, 50 mg y 100 mg.

### 1.5. CONTRAINDICACIONES

El captopril está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este medicamento o a cualquier IECA. También está contraindicado su uso en aquellos

---

<sup>68</sup> Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2003. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid. 824 - 826. (2003).

<sup>71</sup> Captopril Cinfa® E. F. G. Ficha Técnica. Navarra. España. 1-12. (1998).

pacientes que hayan presentado antecedentes de edema angioneurótico durante la terapia con cualquier IECA<sup>68, 69, 71</sup>.

#### 1.6. REACCIONES ADVERSAS Y SECUNDARIAS<sup>68, 69, 71</sup>

Los efectos adversos del captopril son frecuentes, aunque leves y transitorios. Las reacciones adversas son más frecuentes con dosis de 150 mg o superiores, al día o en pacientes con la función renal alterada.

##### *1.6.1. DERMATOLÓGICAS*

Erupción, asociada a prurito y en ocasiones cursa con fiebre, artralgias y eosinofilia, que pueden aparecer durante el primer mes de tratamiento. Suele ser maculopapular y raramente con urticaria. Generalmente la erupción es leve y desaparece en pocos días al reducir la dosis, con empleo de antihistamínicos a corto plazo y/o interrumpiendo el tratamiento. La remisión puede darse incluso si se continúa tomando captopril.

Puede aparecer prurito sin erupciones, también se ha detectado posibles lesiones reversibles y fotosensibilidad. En raras ocasiones aparece rubor o palidez.

##### *1.6.2. CARDIOVASCULARES*

Se ha observado hipotensión de primera dosis al iniciar el tratamiento con IECA en los pacientes que sufren de insuficiencia renal, además, toman diuréticos en dosis altas y tienen hiponatremia. Cursa con taquicardia, dolor torácico y palpitations que se presenta en raras ocasiones.

---

<sup>68</sup> Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2003. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid. 824 - 826. (2003).

<sup>69</sup> Capoten®. Captopril comprimidos. Ficha técnica. Bristol-myers Squibb Company. New Jersey. U.S.A. 1- 4. (1996).

<sup>71</sup> Captopril Cinfa® E. F. G. Ficha Técnica. Navarra. España. 1-12. (1998).

## *Farmacología*

En estos casos se debe suspender el tratamiento con el diurético para evitar el riesgo de edema pulmonar de rebote y el inicio del tratamiento se debe hacer con las dosis más bajas.

Si hay reducción acusada de la presión arterial, puede agravarse la isquemia o el peligro de accidente cerebrovascular.

### *1.6.3. GASTROINTESTINALES*

Se ha detectado ocasionalmente disgeusia, siendo reversible incluso continuando con el tratamiento.

### *1.6.4. RESPIRATORIAS*

Es muy frecuente la aparición de tos seca y persistente no productiva en pacientes tratados con IECA, que desaparece con la retirada del fármaco. Este tipo de tos inducida por este medicamento se debe tener en cuenta para el diagnóstico diferencial de la tos.

### *1.6.5. RENALES*

Se ha presentado raramente insuficiencia renal, síndrome nefrótico, poliuria, oliguria, polaquiuria y proteinuria. En estos pacientes se reduce la excreción de la forma activa del fármaco, incrementándose su toxicidad, por ello es necesario realizar un control de la dosificación del mismo.

En algunos pacientes con estenosis bilateral grave de las arterias renales o estenosis de la arteria de un riñón único, los IECA reducen o anulan la filtración glomerular, con incremento del nitrógeno uréico y de la creatinina sérica, estos valores se normalizan al suspender el tratamiento.

Algunos pacientes tratados con diuréticos junto con el captopril y sin enfermedad renal diagnosticada sufren aumento en los valores de urea y creatinina sérica que son

leves y transitorios. En esta situación se debe abandonar el tratamiento, que posteriormente se puede reiniciar con dosis menores o con un solo agente.

Por todo ello, se aconseja evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con IECA, especialmente en pacientes con arteriosclerosis generalizada grave o enfermedad vascular periférica.

#### *1.6.6. HIPERPOTASEMIA*

Los IECA pueden producir hiperpotasemia, por ello se debe evitar el suplemento con potasio o el empleo de diuréticos ahorradores de potasio. Es recomendable vigilar las concentraciones séricas de potasio. Los pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal deberán de controlarse especialmente<sup>72</sup>.

#### *1.6.7. HEMATOLÓGICAS*

En raras ocasiones se ha detectado neutropenia y agranulocitosis, con casos de anemia, trombocitopenia y pancitopenia.

Al igual que con los demás IECA, se ha descrito un síndrome que incluye fiebre, mialgia, artralgia, nefritis intersticial, vasculitis, erupción u otras manifestaciones dermatológicas, eosinofilia y elevación de la velocidad de sedimentación globular.

---

<sup>72</sup> Brees M. H., Berkow R. editores. El Manual Merck de diagnóstico y tratamiento. 10ª edición española. Madrid: Harcourt. Madrid. 130, 168, 176, 1647. (1999).



## 1.7. INTERACCIONES<sup>68, 69, 70, 71</sup>

### 1.7.1. POTENCIA DE TOXICIDAD

Se han encontrado numerosas interacciones con fármacos con los que se produce una potenciación de la toxicidad con riesgos como sucede en los casos de:

**Alopurinol** con reacciones de hipersensibilidad.

**Anestésicos generales** con riesgo de hipotensión.

**Antidiabéticos** (glibenclamida, insulina, metformina) con riesgos de manifestaciones de hipoglucemia.

**Azatioprina** con potenciación de su acción y/o toxicidad.

**Clorpromazina** con episodios de hipotensión ortostática.

**Ciclosporina** con potenciación de la toxicidad.

**Diuréticos ahorradores de potasio** (amilorida, espironolactona, tramtereno), con presencia de hiperpotasemia.

**Diuréticos potentes y tiazidas** (furosemida, bendroflumetiazida, hidroclorotiazida, clortalidona), hay estudios que indican posible potenciación de la toxicidad a nivel renal.

**Probenecid**, con posible potenciación de su acción antihipertensiva, por inhibición competitiva de su secreción tubular activa.

**Sales de litio**, toxicidad del litio por acumulación orgánica debido a una disminución de su eliminación urinaria.

**Digoxina**, hay estudios en los que se ha registrado posible aumento de los niveles séricos de digoxina por inhibición de su eliminación renal, pero hay otros estudios que lo contradicen.

---

<sup>68</sup> Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2003. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid. 824 - 826. (2003).

<sup>69</sup> Capoten<sup>®</sup>. Captopril comprimidos. Ficha técnica. Bristol-myers Squibb Company. New Jersey. U.S.A. 1- 4. (1996).

<sup>70</sup> Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. 14 edición (2ª en español) USPDI. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1321-1325. (1995).

<sup>71</sup> Captopril Cinfa<sup>®</sup> E. F. G. Ficha Técnica. Navarra. España. 1-12. (1998).

### *1.7.2. DISMINUCIÓN DE LA ACCIÓN*

Los **antiácidos** como algedrato, hidróxido magnésico y carbonato magnésico, también producen una disminución de su acción hipotensora.

Los **antiinflamatorios no esteroideos** como el ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, indometacina, inhiben la síntesis de prostaglandinas y por tanto pueden producir una disminución del efecto hipotensor.

**Clonidina**, hay algún estudio en el que se ha registrado posible disminución de su acción.

### *1.7.3. INGESTA DE ALIMENTOS Y ALCOHOL*

La ingestión de **alimentos** junto con captopril puede provocar la disminución de la absorción del fármaco hasta de un 55%, por ello se recomienda tomarlo al menos 1 hora ó 2 horas después de las comidas<sup>75</sup>.

La ingestión de **alcohol** disminuye el efecto hipotensor del captopril.

### *1.7.4. DETERMINACIONES ANALÍTICAS*

El captopril puede aumentar los valores de las determinaciones analíticas en sangre de transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, creatina-kinasa, gammaglutamil-transferasa y lactato-deshidrogenasa. También puede verse disminuido el ácido úrico.

En orina produce un aumento biológico de ácido úrico<sup>76</sup>.

---

<sup>75</sup> Swarbrick J., Boylan J. C., Dakker M. Enciclopedia of pharmaceutical technology. New York. Vol. IV, 367 (1991).

<sup>76</sup> Castaño M. T., Ruiz L. Y Vidal J. L. Monografías Farmacéuticas. 1ª Ed. Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Provincia de Alicante. Alicante. 214-215. (1998).

## 1.8. SOBREDOSIFICACIÓN<sup>68, 71</sup>

La sobredosificación del captopril puede ocasionar hipotensión grave, shock, letargo, bradicardia, alteraciones de los electrolitos e insuficiencia renal.

Los pacientes en esta situación deben mantenerse bajo la supervisión médica en la unidad de cuidados intensivos, monitorizando los niveles séricos de creatinina y electrolitos. Las medidas terapéuticas dependen de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

Si la ingestión es reciente se puede proceder al lavado gástrico y a la administración de adsorbentes y sulfato sódico para evitar la absorción total de la dosis ingerida.

Si aparece hipotensión, se colocará al paciente en posición supina y se emplearán expansores de volumen acompañado o no con el tratamiento de angiotensina II.

La bradicardia o las reacciones vágales generalizadas deben tratarse administrando atropina.

Se puede considerar el uso de marcapasos.

Los IECA se pueden eliminar de la circulación mediante hemodiálisis, siempre evitando las membranas de poliacrilonitrilo de alto flujo.

## 1.9. USO EN CONDICIONES ESPECIALES<sup>68, 71</sup>

### *1.9.1. ANCIANOS*

En estos pacientes no se han observado diferencias en cuanto a la efectividad del captopril con respecto a los adultos, pero los ancianos pueden ser más sensibles al efecto hipotensor. Por lo que se aconseja iniciar el tratamiento con la dosis más baja y preferentemente antes de acostarse.

---

<sup>68</sup> Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2003. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid. 824 - 826. (2003).

<sup>71</sup> Captopril Cinfa® E. F. G. Ficha Técnica. Navarra. España. 1-12. (1998).

### *1.9.2. NIÑOS*

En estos casos no hay estudios adecuados bien controlados. La utilización de captopril en neonatos y lactantes parece estar relacionada con el riesgo de producir oliguria y anomalías neurológicas, probablemente debidas a la disminución del riego sanguíneo renal y cerebral provocado por una reducción pronunciada y prolongada de la presión arterial. Se recomienda una dosis inicial menor y una observación estricta.

### *1.9.3. MADRES LACTANTES*

La Academia Americana de Pediatría considera que el captopril es compatible con la lactancia materna, puesto que a pesar de que se excrete con la leche en bajas concentraciones, no se han observado efectos adversos en el lactante.

### *1.9.4. EMBARAZO*

En el primer trimestre del embarazo tiene categoría C de la FDA y categoría D en el segundo y tercer trimestre.

Los estudios en animales de experimentación revelaron efectos embriotóxicos y fetotóxicos.

Los IECA pueden producir morbilidad y mortalidad fetal y neonatal cuando se administran a mujeres embarazadas, por lo tanto, su empleo debe suprimirse lo antes posible al detectar el embarazo.

Si se administran durante el segundo y tercer trimestre del embarazo pueden producir en el feto: hipotensión, insuficiencia renal, anuria, hipoplasia craneal, e incluso la muerte del recién nacido. Se ha descrito oligodramnios maternos, que podrían explicar la disminución de la función renal del feto.

Se recomienda que los lactantes que hayan sido expuestos en el útero a estos agentes sean estrictamente observados para detectar hipotensión, oliguria e hiperpotasemia.



# ***QUÍMICA-FARMACÉUTICA***



## 2. QUÍMICA – FARMACÉUTICA

### 2.1. N° CAS

El principio activo captopril, se encuentra descrito en las farmacopeas de uso habitual. El CAS, Código del Chemical Abstracts del captopril es el 62571-86-2<sup>77, 78</sup>

### 2.2. DESCRIPCIÓN QUÍMICA

#### 2.2.1. DENOMINACIÓN QUÍMICA

Su denominación es:

1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropanoil]-L-prolina<sup>77, 79</sup>

Ácido (2S)-1-[(2S)-2-metil-3-sulfanilpropanoil] pirrolodina-2-carboxílico.<sup>80</sup>

#### 2.2.2. ESTRUCTURA QUÍMICA<sup>77, 80</sup>

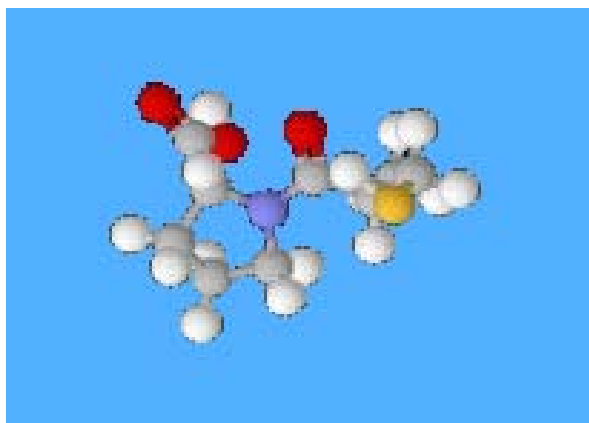


Figura 19: *Captopril. Estructura tridimensional.*

<sup>77</sup> Budavari S, ed. "The Merck Index". 12 ed. Rahway (USA). Ed. Merck & CO. 297. (1990).

<sup>78</sup> Index Nominum International Drug Dictionary 1990-1991. Ed Swiss Pharmaceutical Society. 195 (1990).

<sup>79</sup> U.S.P. 26, N. F. 21. United States Pharmacopeial convention. Inc, Rockville, M. D; 319 - 321. (2003).

<sup>80</sup> Real Farmacopea Española. Segunda Edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 909 – 910 (2002).



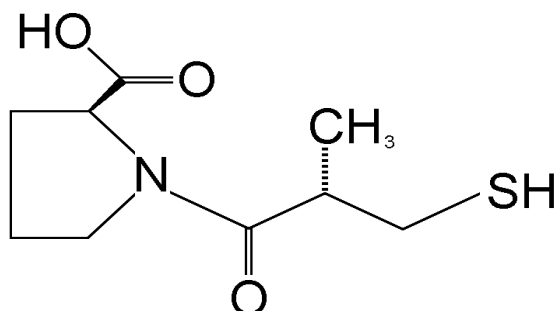


Figura 20: *Captopril. Estructura química.*

### 2.2.3. COMPOSICIÓN CENTESIMAL<sup>81, 68</sup>

C<sub>9</sub>    H<sub>15</sub>    N    O<sub>3</sub>    S

C 49,75%    H 6,96%    N 6,45%    O 22,09%    S 14,75%

### 2.2.4. PESO MOLECULAR<sup>80, 82</sup>

217,28

### 2.2.5. ASPECTO FÍSICO<sup>80</sup>

Polvo cristalino blanco o casi blanco.

<sup>81</sup> Klaus Florey. Analytical Profiles of Drug Substances. Captopril. Nueva York (EE.UU.) 79-137. (1982).

<sup>68</sup> Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2003. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid. 824 - 826. (2003).

<sup>80</sup> Real Farmacopea Española. Segunda Edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 909 – 910 (2002).

<sup>82</sup> Oruezábal M. L. Y otros. Formulario Magistral. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Murcia. Murcia. 194 - 195. (1997).

2.2.6. PUNTO DE FUSIÓN<sup>80</sup>

Entre 105 – 108 °C

2.2.7. IMPUREZAS E INTERMEDIOS DE SINTESIS

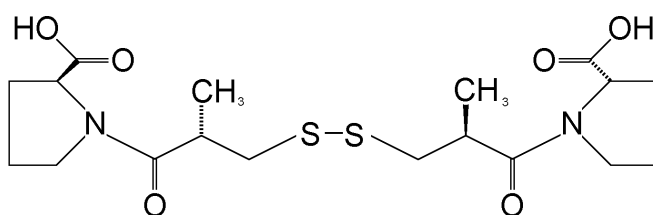


Figura 21: Captopril disulfuro. Ácido(2S,2'S)-1,1'-(3,3'-ditiobis((2S)-2-metilpropanoil))bispirrolidin-2-carboxílico<sup>79, 80, 83</sup>.

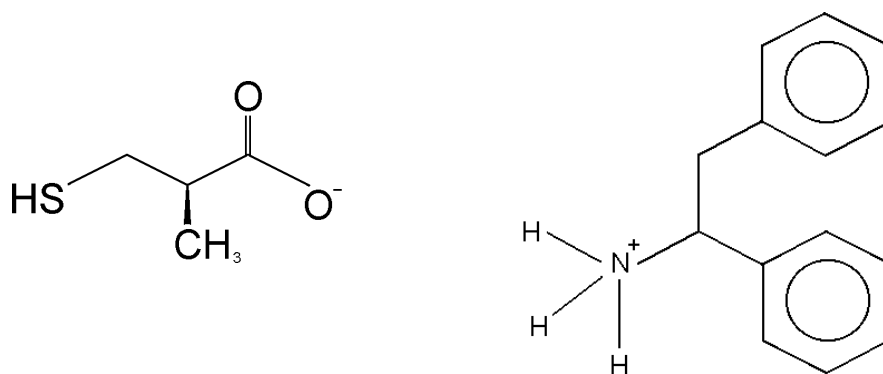


Figura 22: Sal del ácido 3-Mercapto-2-metilpropanoico 1,2-difeniletilamino (MMPA)<sup>79</sup>

<sup>80</sup> Real Farmacopea Española. Segunda Edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 909 - 910. (2002).

<sup>79</sup> U.S.P. 26, N. F. 21. United States Pharmacopeial convention. Inc, Rockville, M. D; 319 - 321. (2003).

<sup>83</sup> B. P. British Pharmacopoeia. Ed. The Stationery Office. London. 239-240. (1998).

## 2.3. PROPIEDADES ESTRUCTURALES

### 2.3.1. SOLUBILIDAD

El captopril es fácilmente soluble en agua (160 mg/ml), metanol, etanol, isopropanol, cloroformo y en cloruro de metileno. Es parcialmente soluble en acetato de etilo.

La solubilidad en aceite de sésamo y de maíz es menor a 1mg/ml, pero la solubilidad en aceites sintéticos como el gliceril triacetato es superior, con un valor de 20 mg/ml<sup>81</sup>.

### 2.3.2. DESVIACIÓN ÓPTICA

La rotación óptica del captopril en etanol deshidratado, según USP 26, se encuentra entre<sup>79</sup>:

$$\alpha_D^{25} = -125^\circ \text{ y } -134^\circ$$

### 2.3.3. $pK_a$

El  $pK_a$  del carboxilo en el captopril es ( $pK_1$ ) de 3,7. Aunque la cesión del carboxilo se puede observar mediante potenciometría alcalina, la cesión del sulfidrilo no se puede detectar. Por lo tanto, el  $pK_a$  del sulfidrilo en el captopril ( $pK_2$ ) no se tiene en cuenta mediante la potenciometria clásica.

Por otra parte Ondetti y Weiss, siguiendo el método descrito por Benesch y Benesch, consideraron que el  $pK_2$  era de 9,8. Se observó que la absorción ultravioleta del grupo sulfidrilo cambiaba a longitudes de onda alta cuando aumentaba el pH<sup>77, 84</sup>.

---

<sup>81</sup> Klaus Florey. Analytical Profiles of Drug Substances. Captopril. Nueva York (EE.UU.). 79-137. (1982).

<sup>79</sup> U.S.P. 26, N. F. 21. United States Pharmacopeial convention. Inc, Rockville, M. D; 319 - 321. (2003).

<sup>77</sup> Budavari S, ed. "The Merck Index". 12 ed. Rahway (USA). Ed. Merck & CO. 297. (1990).

<sup>84</sup> Benesch, R. And Benesch, r. J. Am. Chem. Soc., 77, 5877. (1955).

#### 2.3.4. COEFICIENTE DE REPARTO

El coeficiente de reparto entre solvente / agua después de la agitación de volúmenes iguales de soluciones saturadas a pH 2 en agua y en cloruro de metileno fue de 1,39.

El coeficiente de reparto obtenido entre ácido clorhídrico 0,1 M y el octanol fue de 1,9.

### 2.4. MÉTODOS DE IDENTIFICACIÓN

#### 2.4.1. INFRARROJO

Al analizar el captopril por espectrofotometría de absorción en el infrarrojo se observa como espectro de referencia, que a<sup>81</sup>:

1750-1725 cm<sup>-1</sup>, aparece el grupo carboxilo

1640 cm<sup>-1</sup>, se presenta el grupo amida

2560 cm<sup>-1</sup>, se encuentra el grupo sulfidrilo

#### 2.4.2. ULTRAVIOLETA

En solución acuosa, el espectro ultravioleta presenta para el captopril un máximo de absorción a 220 – 230 nm<sup>81</sup>.

Se sigue el procedimiento para los comprimidos de captopril descrito en la USP 26<sup>79</sup>.

Se prepara una solución de ácido clorhídrico 0,1 N, que servirá de medio. Esta solución una vez preparada y desgasificada para minimizar la exposición del captopril al oxígeno del aire.

---

<sup>81</sup> Klaus Florey. Analytical Profiles of Drug Substances. Captopril. Nueva York (EE.UU.). 79-137. (1982).

<sup>79</sup> U.S.P. 26, N. F. 21. United States Pharmacopeial convention. Inc, Rockville, M. D; 319 - 321. (2003).

## *Química-Farmacéutica*

La solución problema se prepara disolviendo el captopril problema en el medio y se medirá la absorbancia que presenta a 212 nm de longitud de onda y este dato se comparará con la solución estándar de captopril RS USP preparada en el mismo medio.

Se acepta si se disuelve en menos de 20 minutos al menos el 80% de la cantidad de captopril que indica en la etiqueta.

### *2.4.3. ESPECTRO DE MASAS*

Los principales picos del captopril son a 70, 103, 114, 126, 127, 140, 170, 171, 172, 173, 184, 199, 202 y 217 m/z<sup>81</sup>.

## *2.5. TÉCNICAS ANALÍTICAS<sup>80</sup>*

### *2.5.1. HPLC*

Según la monografía de la Real Farmacopea Española. La cromatografía se puede realizar utilizando una columna de acero inoxidable de 0,125 m de longitud y 4 mm de diámetro, rellena de gel de sílice octilsililado para cromatografía R (5 µm).

Como fase móvil se emplea una mezcla de 0,05 volúmenes de ácido fosfórico concentrado R, 50 volúmenes de metanol R y 50 volúmenes de agua R. La velocidad de flujo se debe fijar a 1 ml por minuto.

Como detector se emplea un espectrofotómetro ajustado a 220 nm.

El procedimiento de determinación, según la RFE 2ª Ed., consiste en inyectar 20 µl de la disolución de referencia. Ajustar la sensibilidad del sistema para que la altura del pico principal obtenido con la disolución de referencia no sea menor del 40 por ciento de la escala completa del registrador.

Posteriormente se inyectan 20 µl de la disolución de referencia, el ensayo no es válido a menos que el cromatograma obtenido con la disolución de referencia muestre

---

<sup>81</sup> Klaus Florey. Analytical Profiles of Drug Substances. Captopril. Nueva York (EE.UU.). 79-137. (1982).

<sup>80</sup> Real Farmacopea Española. Segunda Edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 909 – 910. (2002).

tres picos y que la resolución entre los últimos dos picos principales eluidos sea al menos de 2,0.

Seguidamente se inyecta por separado 20 µl de la disolución problema y 20 µl de la disolución de referencia. Se debe continuar la cromatografía durante tres veces el tiempo de retención del pico principal del cromatograma obtenido con la disolución problema.

En el cromatograma obtenido con la disolución problema el área de cualquier pico, aparte del pico principal, no es mayor que la mitad del área del pico en el cromatograma obtenido con la disolución de referencia, 1%, y la suma de las áreas de cualquier pico, aparte del pico principal, no es mayor que el área del pico en el cromatograma obtenido con la disolución de referencia, 2%.

Se debe ignorar cualquier pico con un tiempo de retención menor de 1,4 min. o con un área menor de 0,1 veces la del pico en el cromatograma obtenido con la disolución de referencia.

## 2.6. ESTABILIDAD DEL CAPTOPRIL

### 2.6.1. ESTABILIDAD EN ESTADO SÓLIDO

El captopril en forma sólida es muy estable incluso aunque sea expuesto a temperaturas elevadas de hasta 50° C.

Se han realizado estudios de estabilidad a diferentes temperaturas, 5° C, a 33° C y a 50° C, durante más de 6 meses. Además, también se expuso a la luz durante 30 días. En el ensayo las muestras se compararon con el control que estaba a -20° C y se examinaron sus características: apariencia, color, olor, seguridad DL<sub>50</sub>, iodometría, infrarrojos y rotación óptica y se analizaron cuantitativamente con HPLC. En estos análisis no se observó una descomposición significativa de ellas<sup>85</sup>.

---

<sup>85</sup> Lund W, Cowe H. J. Stability of dry power formulations. Pharm J. 237: 179 - 180. (1986).

El captopril procedente de los comprimidos comercializados, triturado y mantenido a temperatura ambiente, almacenados en tres tipos de envases: en viales de clase A, en bolsas con cierre de cremallera y en bolsas que protegen de la humedad, presenta una muy buena estabilidad. Las muestras así conservadas se analizaron por HPLC y se cuantificó la cantidad de captopril remanente considerando como límite el 90% de la cantidad de captopril inicial. Los resultados obtenidos indicaron que la cantidad de captopril disulfuro, como producto de degradación, era significativa sólo en una de las muestras almacenadas en las bolsas con cierre de cremallera a las 24 semanas, por tanto el captopril se considera estable en estado sólido y almacenado en estas condiciones al menos durante 12 semanas cuando se mantiene a temperatura ambiente y envasado en cualquiera de estas condiciones descritas<sup>86</sup>.

Lund y Cowe publicaron un estudio en el que concluía diciendo que de todos modos es aconsejable no extremar las condiciones de almacenamiento para el captopril en estado sólido y se aconseja controlar la temperatura y la humedad del producto durante su almacenamiento<sup>85</sup>.

### *2.6.2 ESTABILIDAD EN SOLUCIÓN*

El captopril en solución sufre fácilmente un proceso de oxidación, el grupo que se oxida es el sulfidrilo, puesto que es el que presenta un valor menor de energía de disociación, para dar captopril disulfuro<sup>87</sup>.

El proceso de oxidación es menor cuando la solución se ajusta a pH bajos, se le añaden agentes quelantes, la concentración de captopril es elevada, se adicionan antioxidantes o se emplea nitrógeno para reducir la presencia de oxígeno<sup>88</sup>.

---

<sup>86</sup> Takemoto C. K., Chu S. A., Cheng M. H., Corpuz R. P. stability of captopril in powder papers under three storage conditions. *Am J. Hosp Pharm.* 47: 1799-1801. (1990).

<sup>85</sup> Lund W, Cowe H. J. Stability of dry power formulations. *Pharm J.* 237: 179 - 180. (1986).

<sup>87</sup> Pramari Y., Das Gupta V., Vetea C. Stability of Captopril in some aqueous systems. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 17: 185-189. (1992).

<sup>88</sup> Lee T. Y., Notari R. E. Kinetics and mechanism of captopril oxidation in aqueous solution under controlled oxygen partial pressure. *Pharm Res.* 4 (2): 98-103. (1987).

La oxidación que sufre el captopril es menor si se emplean antioxidantes o si se mantiene refrigerado en nevera a 5° C. También el empleo de jarabes como excipiente o metilcelulosa pueden mejorar la estabilidad de las preparaciones extemporáneas. Hay que considerar la importancia de los iones metálicos como el cobre o el hierro que catalizan la reacción de degradación del captopril<sup>89</sup>.

### 2.6.3. *pH*

Timmins y colaboradores estudiaron la relación entre el pH y estabilidad del captopril en solución llegando a la conclusión de que el grado de oxidación se mantiene constante entre los pH 2-3 y aumentaba al aumentar el pH por encima de 4. Esto sucedía principalmente cuando el vehículo empleado era agua y no estaba destilada. Por tanto, la degradación que sufría el captopril se la atribuyó a los iones metálicos presentes en el disolvente<sup>90</sup>.

Lee y Notari estudiaron la estabilidad de las soluciones acuosas de captopril a diferentes pH. Comprobó que la estabilidad era excelente cuando el pH se mantenía a 1 y 2. Pero a pH 3 se empezaba a observar una cierta degradación. También se observaba el producto de degradación, captopril disulfuro, en las preparaciones elaboradas con un pH entre 6,6 y 8<sup>88</sup>.

### 2.6.4. *ESTABILIDAD Y AGENTES QUELANTES*

Lee y Notari observaron que el producto de degradación se formaba principalmente en presencia de iones cobre. Además, el preparado era más estable si se le

---

<sup>89</sup> Gelman C. R., rumack B. H., Hutchison T. A. editores: Captopril. Drug evaluation Monographs. Drudex® System. Micromedex Inc. Englewood, colorado. Vol. 99, expira 31-3-1999.

<sup>90</sup> Timmins P, Jackson IM, Wang YJ. Factors affecting stability in aqueous solution. Int J Pharm. 11:329-336. (1982).

<sup>88</sup> Lee T. Y., Notari R. E. Kinetics and mechanism of captopril oxidation in aqueous solution under controlled oxygen partial pressure. Pharm Res. 4 (2): 98-103. (1987).



añadía algún agente quelante. Consideraron que la presencia de cantidades pequeñas, 1 ppm, de ión cobre y hierro, eran capaces de provocar la rápida oxidación del captopril<sup>88</sup>.

Timmins y colaboradores realizaron este estudio con captopril e indicó que la presencia de cobre 5 ppm o de hierro 5 ppm en las soluciones hacia aumentar la degradación del captopril. Estos iones son los que más a menudo se encuentran como contaminantes en envases, cierres, aditivos para las fórmulas. Estos investigadores sugieren que el EDTA disódico como quelante de los iones metálicos podría mejorar la estabilidad de las soluciones de captopril<sup>90</sup>.

Hnaki y Kamide demostraron al estudiar la cisteína que la presencia de agentes quelantes como EDTA disódico, podían complejar los iones metálicos y retardar la reacción de oxidación de la cisteína<sup>91</sup>.

Michelle y colaboradores, también observaron que la estabilidad de las soluciones de captopril estaba relacionada con la presencia de los iones en el agua empleada para disolver el captopril y que estos podían ser controlados con agentes quelantes como el EDTA disódico<sup>92</sup>.

### *2.6.5. CONCENTRACIÓN DE CAPTOPRIL*

Chan y colaboradores estudiaron la importancia de la concentración de captopril en las soluciones, llegando a la conclusión que las soluciones más concentradas son más estables<sup>93</sup>.

---

<sup>88</sup> Lee T. Y., Notari R. E. Kinetics and mechanism of captopril oxidation in aqueous solution under controlled oxygen partial pressure. *Pharm Res.* 4 (2): 98-103. (1987).

<sup>90</sup> Timmins P, Jackson IM, Wang YJ. Factors affecting stability in aqueous solution. *Int J Pharm.* 11:329-336. (1982).

<sup>91</sup> Hanaki, A. y Kamide, H., *Chem Pharm. Bull.*, 26. 325. (1978).

<sup>92</sup> Michelle Y. F. Lye, Kah L. Yow, Lee Y. Lim, Sui Y. Chan, Eli Chan, Paul C. Ho. Effects of ingredients on stability of captopril in extemporaneously prepared oral liquids. *Am J Health-Syst Pharm.* 54:2483-2487. (1997).

<sup>93</sup> Chan DS, Sato AK, Claybaugh J. R. Degradation of captopril in solutions compounded from tablets and standard powder. *Am J Hosp Pharm.* 51: 1205-1207. (1994).

Connors y colaboradores consideran que la oxidación del captopril es proporcional a la concentración de este, así las soluciones más concentradas se oxidan más lentamente que las menos concentradas<sup>94</sup>.

#### 2.6.6. PRESENCIA DE OXIGENO

Sam y colaboradores indican que el empleo de jarabes o altas concentraciones de azúcar invertida ayudan a disminuir la cantidad de oxígeno presente en la formulación y por lo tanto la degradación del captopril sería menor<sup>95</sup>.

Diferentes autores indican que es aconsejable el empleo de captopril en las preparaciones extemporáneas para evitar estos problemas de estabilidad<sup>89, 96, 97</sup>.

---

<sup>94</sup> Connors K. A., Amido G. L., Stella V. J., *Chemical Stability of Pharmaceuticals* 2ª ed. Nueva York: John Wiley and Sons. (1986).

<sup>95</sup> Sam B. W. J., Ho P. C. Stability of captopril in invert sugar solution. *J. Clin. Pharm. Ther.* 23: 451-456. (1998).

<sup>89</sup> Gelman C. R., Rumack B. H., Hutchison T. A. editores: Captopril. Drug evaluation Monographs. Drudex® System. Micromedex Inc. Englewood, Colorado. Vol. 99, expira 31-3-1999.

<sup>96</sup> Miethe G., Surmann J. P. Determination of molecular sulphur in sodium thiosulphate injection solutions by high performance liquid chromatography. *Pharmazie*. 56: 542-547. (2001).

<sup>97</sup> Trissel's. Stability of Compounded Formulations. American Pharmaceutical Association. Washington, D. C. EE.UU. 35-38. (1996).



## ***MATERIAL***



### 3. MATERIAL

#### 3.1. REACTIVOS

- Captopril Roig-Farma<sup>®</sup>. Barcelona. (España).
- Captopril disulfuro Farmalider<sup>®</sup>. Madrid. (España).
- Ascorbato sódico Roig-Farma<sup>®</sup>. Barcelona. (España).
- Ácido ascórbico Roig-Farma<sup>®</sup>. Barcelona. (España).
- Edetato disódico Roig-Farma<sup>®</sup>. Barcelona. (España).
- Metabisulfito sódico Roig-Farma<sup>®</sup>. Barcelona. (España).
- Citrato sódico COFARES<sup>®</sup>. Madrid. (España).
- Sacarosa Roig-Farma<sup>®</sup>. Barcelona. (España).
- Agua desionizada químicamente pura COFARES<sup>®</sup>. Madrid. (España).
- Agua Mineral Bezoya<sup>®</sup>. Ortigosa S.A. Segovia. (España).
- Metanol Lab-Scan<sup>®</sup>. Dublín. (Irlanda).
- Ácido fosfórico Merck<sup>®</sup>. Darmstadt. (Alemania).
- Agua purificada COFARES<sup>®</sup>. Madrid. (España).
- Agua de la red. Canal de Isabel II. Madrid. (España).

#### 3.2. INSTRUMENTAL

- Agitador magnético-calefactor RCT Basic IKA<sup>®</sup> Labortechnik. (Alemania).
- Agitador de tubos Minishaker. IKA<sup>®</sup> Labortechnik. (Alemania).
- Aparato compresión BONALS<sup>®</sup> Barcelona. (España).
- Purificadores de agua Milli-Ro 8-Plus y Milli-Q 185. Millipore<sup>®</sup>. Molsheim. (Francia).

## *Material*

- Balanza de precisión METTLER-Toledo<sup>®</sup> AJ /100 GmbH. Greifensee. (Suiza).
- Baño de ultrasonidos BRANSON 2200<sup>®</sup>
- Nevera programada a 4° C Corbero<sup>®</sup>. Madrid. (España).
- Espectrofotometro BECKMAN DU-6<sup>®</sup>. Beckman Instruments, Inc. Irvine. EE.UU. Impresora Epson<sup>®</sup> FX-850. Epson Telford. Ltd. (Reino Unido).
- Estufa programada a 40° C Cole-Parmer International<sup>®</sup>. Vernon Hill. (EE.UU.).
- Estufa a baja temperatura de precisión programada a 25° C Prebatem Selecta<sup>®</sup> Abrera. Barcelona. (España).
- Estufa bacteriológica y de cultivo modelo 237, programada a 35°C. Selecta<sup>®</sup>-P. Barcelona. (España).
- Filtros de membrana de nylon con diámetro de poro de 0,45 micras.
- pH-metro Mettler-Toledo<sup>®</sup> MPH 230. Mettler-Toledo GmbH. Greifensee. (Suiza).
- HPLC Modular:
  - Cromatógrafo de líquidos Gilson<sup>®</sup>. Villers le Bel. (Francia).
    - Bombas 305 y 306
    - Mezclador 811 b
    - Detector UV modelo 116
    - Inyector de muestras 231 XL
  - Integrador Spectra Physics SP 4270. Spectra-Physics. San José. California. (EE.UU.).
  - Columna Kromasil 100 C<sub>18</sub> (20 cm x 4,6 mm i.d., 5 µm).

## ***RESULTADOS***





## ***RESULTADOS***

- 1. MÉTODO: VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS*
- 2. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LA METADONA EN SOLUCIÓN*



## 1. MÉTODO: VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

### 1.1. ULTRAVIOLETA

Este método de cuantificación de captopril será utilizado en los estudios de estabilidad por espectrofotometría de absorción en Ultravioleta.

Se realizan unos primeros ensayos para determinar la especificidad del método analítico, para ello se preparan soluciones de captopril en agua purificada. Su barrido se representa en la siguiente figura:

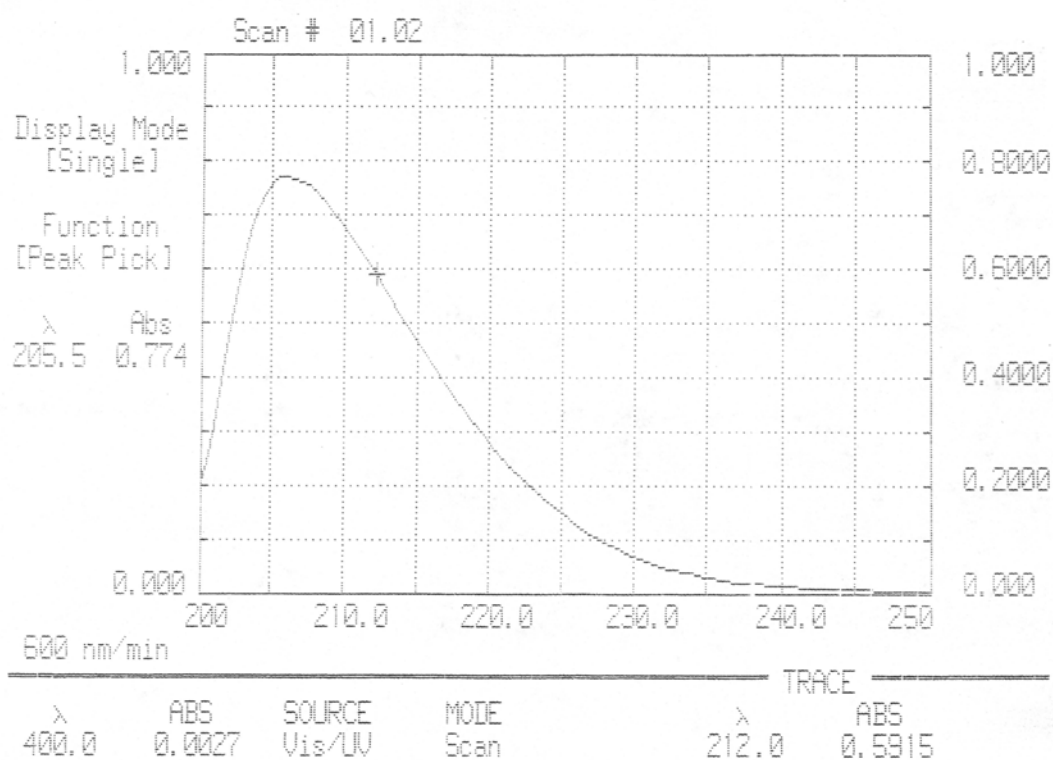


Figura 23: Barrido de una solución de captopril en agua purificada 1 mg / ml.

### ***Método: Validación de métodos analíticos***

El captopril presenta un máximo de absorbancia a 205 nm a esta longitud de onda es posible que existan interferencias con los distintos excipientes por lo que habrá que realizar estudios previos de especificidad que nos confirmaran la longitud de onda más adecuada para los futuros estudios de estabilidad.

A continuación se elaboran unas soluciones con cada uno de los excipientes sin captopril para evaluar las posibles interferencias de estos excipientes en las longitudes de onda seleccionadas.

De los diferentes excipientes empleados, todos presentan absorción a la longitud de onda a la que se analiza espectrofotométricamente el captopril. Sólo el EDTA no presenta interferencias en estas longitudes de onda, siendo el único que podría ser utilizado empleando esta técnica.

Además, con muestras preparadas después de varios días, se observaron cambios en los máximos seleccionados para el captopril, que hacen sospechar de una interferencia con los posibles productos de degradación.

Basándose en estos resultados, consideramos que el método de espectrofotometría de absorción en ultravioleta no va a tener buena especificidad y no va a ser utilizado en los futuros estudios de estabilidad.

## 1.2. HPLC

El método de cuantificación del captopril utilizado en este estudio de estabilidad será empleando la Cromatografía Líquida de Alta Resolución.

Se sigue la técnica descrita en la Real Farmacopea Española para la determinación del captopril en nuestras condiciones de análisis.

### *CONDICIONES DE LA CROMATOGRAFÍA*

Se utilizó el método descrito por la USP 26<sup>79</sup>, 83, 99 y como fase móvil se empleó una mezcla de 55 % v / v de metanol con 45 % de agua, conteniendo esta mezcla un 0,05% de ácido fosfórico (85 %) en agua (pH = 2,85 ± 0,05), la cual se filtró y se desgasificó.

Las condiciones de trabajo mantenidas durante el estudio fueron las siguientes, flujo 1 ml / min, presión de columna aproximada de 161 bares, volumen de inyección de 100 µl, atenuación de 8, velocidad del papel de 0,25 y una longitud de onda de análisis de 220 nm. La cromatografía se realizó a temperatura ambiente.

### *PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES*

Seguimos las indicaciones de la USP 26<sup>79</sup> para comprimidos de captopril. Se preparan soluciones patrón de captopril a partir del producto de referencia y se disuelve hasta conseguir una concentración de 50 µg / ml usando como disolvente la fase móvil.

Las soluciones a analizar se preparan con los diferentes excipientes y en las condiciones que más adelante se detallan en cada etapa. Pero antes de realizar el análisis por HPLC, se diluyen con la fase móvil hasta conseguir una concentración teórica de 50

---

<sup>79</sup> U.S.P. 26, N. F. 21. United States Pharmacopeial convention. Inc, Rockville, M. D; 319 - 321. (2003).

<sup>83</sup> B. P. British Pharmacopoeia. Ed. The Stationary Office. London. 1537. (1998).

<sup>99</sup> Quanyun A. Xu, Lawrence A. Trissel. Stability Indicating HPLC Methods for drugs analysis. American Pharmaceutical Association. Washington. 52 – 54. (1999).

### ***Método: Validación de métodos analíticos***

µg / ml, y de este modo poderla comparar con la concentración del patrón, preparado momentos antes de su análisis para evitar su degradación.

Se inyecta un volumen de 100 µl de muestra a estudiar en el cromatógrafo descrito. Para poder comparar las soluciones problema con los patrones se inyectan volúmenes iguales, tanto de la solución problema como de la solución patrón.

Para garantizar el análisis del captopril durante los estudios de estabilidad se realizará una revalidación previa teniendo en cuenta que este método se encuentra incluido en farmacopeas. En esta validación se realizaran estudios de especificidad, linealidad, precisión, límite de detección y cuantificación y exactitud.

#### ***1.2.1. ESPECIFICIDAD***

Se dice que un método analítico es específico cuando es capaz de determinar cualitativamente el analito sin interferencias de ningún otro compuesto.

El método de HPLC, se muestra como específico, comprobándose que no existe ninguna sustancia que interfiera en el análisis de las distintas formulaciones de nuestro analito. Se comprueba que, a la longitud de onda del análisis, no existen interferencias con los excipientes, ni con los aditivos añadidos a la formulación.

En nuestras condiciones de análisis el captopril aparece a un tiempo de retención de 4,14 minutos, mientras que el captopril disulfuro aparece a 6,78 minutos. En base a estos resultados podemos considerar que nuestro método es específico para los estudios de estabilidad. Mediante la técnica de HPLC, se consigue una especificidad del método puesto que se consigue separar los picos de retención correspondientes al captopril de los picos correspondientes a los productos de degradación:

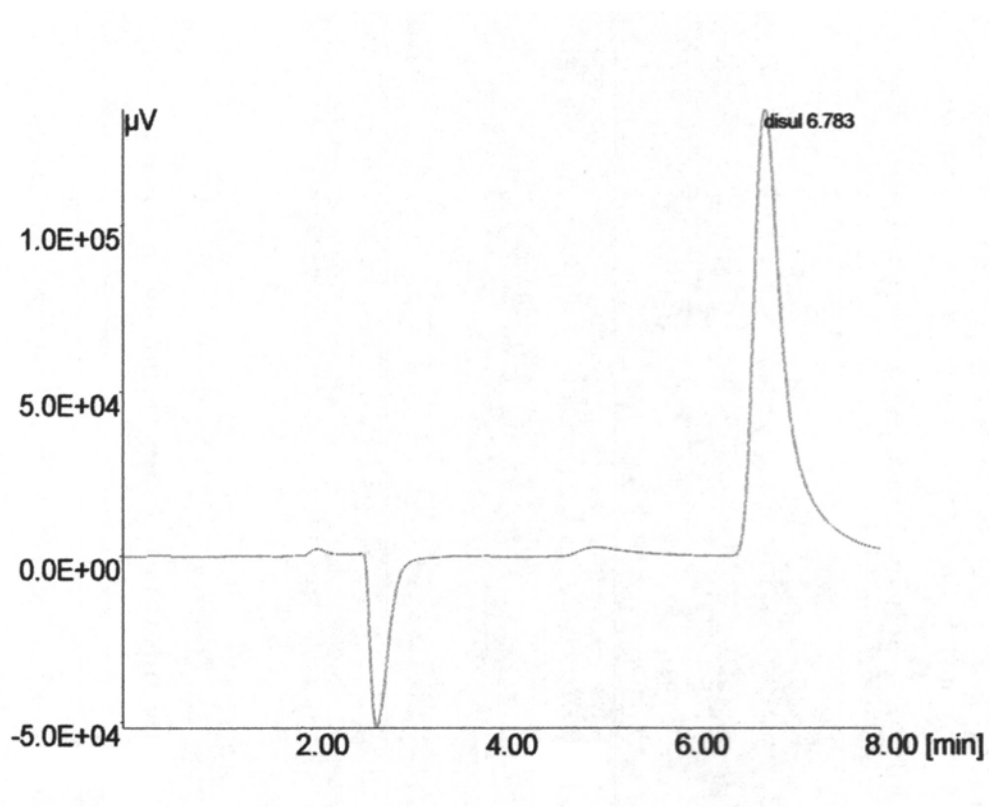


Figura 24: Cromatograma característico para el captopril disulfuro 40 μg / ml



**Método: Validación de métodos analíticos**

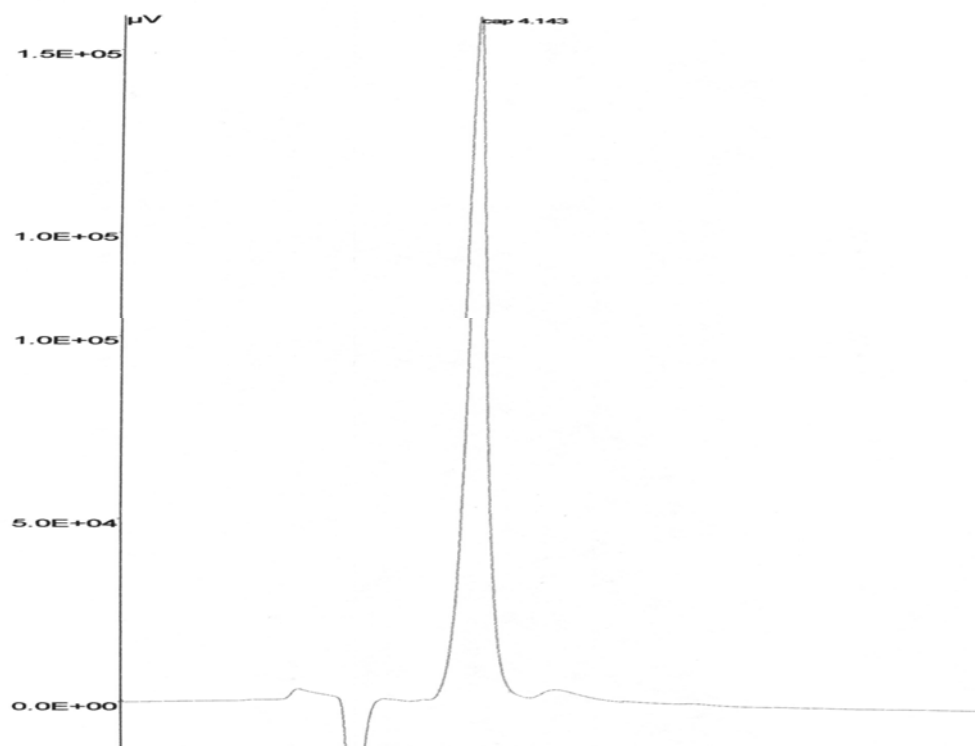


Figura 25: Cromatograma característico para el captopril 50  $\mu g$  / ml.

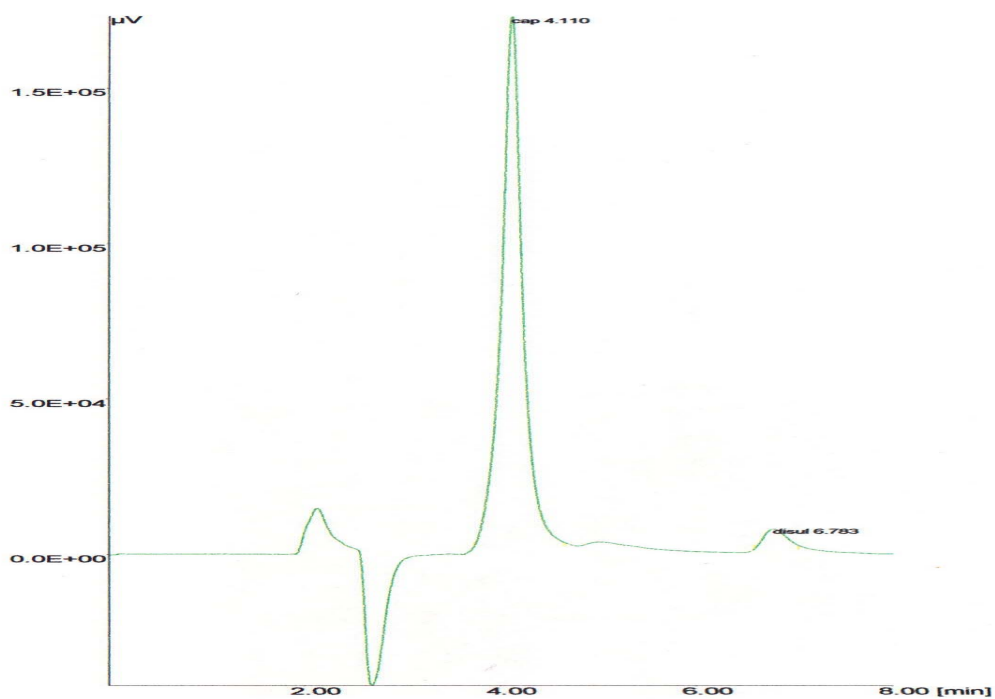


Figura 26: Cromatograma de una muestra después de su almacenamiento, se observa el pico de retención del captopril a 4,11 y el del captopril disulfuro a 6,78 minutos.

*1.2.2. LINEALIDAD*

Se entiende por linealidad a la capacidad de un método analítico de obtener resultados directamente proporcionales a las concentraciones de analito en la muestra dentro de un intervalo determinado.

El análisis de linealidad se realiza en un rango de concentraciones comprendido entre 8 y 50 µg / ml.

Las muestras analizadas se preparan por dilución de soluciones madre realizadas el mismo día del análisis. A partir de dichos resultados se determina la siguiente recta de regresión por el método de los mínimos cuadrados:

$$a = b x + c$$

$$\text{Área} = 37005,9 x + 4119,05$$

Su coeficiente de correlación y determinación son los siguientes:

$$R = 0,9991$$

$$R^2 = 0,9981$$

La suma de cuadrados de los residuales, la desviación estándar de la ordenada en el origen (D. E. de la ordenada en el origen) y de la pendiente (D. E. de la pendiente) y los intervalos de la ordenada en el origen (I. C. de la ordenada en el origen) y de la pendiente (I. C. de la pendiente) para un grado de confianza del 95% se muestran a continuación:

$$\text{Suma de cuadrados de los residuales} = 1,4403 \cdot 10^{10}$$

$$\text{D. E. de la ordenada en el origen} = 11067,5$$

**I. C. de la ordenada en el origen:**

$$\text{Limite inferior} = -18775,8$$

$$\text{Limite superior} = +27013,9$$

***Método: Validación de métodos analíticos***

***D. E. de la pendiente = 335,80***

**I. C. de la pendiente:**

*Limite inferior = +36311,3*

*Limite superior = +37700,6*

***1.2.3. PRECISIÓN***

La precisión de la técnica se realizará mediante los estudios de repetibilidad y de precisión interdías.

*1.2.3.1. REPETIBILIDAD*

Este análisis se realiza a tres concentraciones distintas.

Los resultados de desviación estándar y coeficiente de variación se muestran a continuación.

*Tabla 5. Determinación de la desviación estándar y coeficiente de variación para la determinación de la repetibilidad.*

<i>Concentración (<math>\mu\text{g} / \text{ml}</math>)</i>	<i>Desviación estándar</i>	<i>Coficiente de variación</i>
49,60 49,92 51,32	0,91	1,82
43,48 44,83 45,27	0,93	2,09
40,78 39,75 39,01	0,89	2,23

Los resultados obtenidos muestran una repetibilidad aceptable del método presentando coeficiente de variación en todos los casos inferiores al 3%.

**Método: Validación de métodos analíticos**

**1.2.3.2. PRECISIÓN INTERDÍAS**

Se determina mediante la desviación estándar y coeficiente de variación de tres concentraciones analizadas tres días diferentes.

Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 6. *Desviación estándar, coeficiente de variación e intervalo de confianza del 95 % para la determinación de la precisión interdías.*

<b>Día</b>	<b>Concentración obtenida (<math>\mu\text{g} / \text{ml}</math>)</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Coficiente variación</b>
1	49,60	0,98	1,97
2	50,45		
3	48,50		
1	44,87	0,02	0,03
2	44,85		
3	44,88		
1	39,87	1,24	3,06
2	39,87		
3	42,01		

Los resultados obtenidos muestran una precisión interdías aceptable para nuestro método de análisis, mostrando coeficientes de variación inferiores al 5% en todos los casos.

#### *1.2.4. DETERMINACIÓN DEL LIMITE DE DETECCIÓN Y DE CUANTIFICACIÓN*

El límite de determinación y de cuantificación se calcula a partir de la desviación estándar de la ordenada en el origen según las siguientes ecuaciones:

$$\text{Límite de detección} = \frac{3,3 \times \text{desviación estándar}}{\text{pendiente}}$$

$$\text{Límite de detección} = \frac{3,3 \times 25024,5}{37005,9} = 2,23 \mu\text{g} / \text{ml}$$

$$\text{Límite de cuantificación} = \frac{10 \times \text{desviación estándar}}{\text{pendiente}}$$

$$\text{Límite de cuantificación} = \frac{10 \times 25024,5}{37005,9} = 6,76 \mu\text{g} / \text{ml}$$

No obstante en los estudios experimentales se ha trabajado con concentraciones mínimas de 8,3  $\mu\text{g} / \text{ml}$  que han presentado unos valores adecuados dentro de nuestra recta de calibrado.

#### *1.2.5. DETERMINACIÓN DE LA EXACTITUD*

A una solución blanco de fase móvil se le añaden cantidades conocidas de captopril y posteriormente se realiza la cuantificación de las soluciones siguiendo el método analítico.

Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

**Método: Validación de métodos analíticos**

Tabla 7: *Determinación del porcentaje de recuperación para la determinación de la exactitud.*

<b>Concentración de captopril añadida</b>	<b>Cantidad determinada</b>	<b>Porcentaje de recuperación</b>
50 µg / ml	48,82 µg / ml	97,64 %
50 µg / ml	49,66 µg / ml	99,32 %
50 µg / ml	47,74 µg / ml	95,48 %
50 µg / ml	51,15 µg / ml	102,30 %
50 µg / ml	49,95 µg / ml	99,90 %
50 µg / ml	49,13 µg / ml	98,26 %
50 µg / ml	50,51 µg / ml	101,02 %
50 µg / ml	51,85 µg / ml	103,70 %
50 µg / ml	52,91 µg / ml	105,82 %

De los datos obtenidos se obtiene una recuperación media de 100,38% y un coeficiente de variación del 3,19 %.

*1.2.6. DETERMINACIÓN DE LA ROBUSTEZ*

En la determinación de la robustez se estudia la influencia del tiempo de análisis de muestras conservadas a la luz y a temperatura ambiente.

Se realiza el análisis de una muestra recién preparada y después de 24 horas.

Los resultados en función del porcentaje de captopril inalterado se muestran en la siguiente tabla:

*Tabla 8: Porcentaje de captopril inalterado después de 24 horas de conservación a la luz y a temperatura ambiente.*

<b>DATOS</b>	<b>TIEMPO</b>	
	<b><i>t = 0</i></b>	<b><i>t = 24 horas</i></b>
<b><i>Datos individuales de área</i></b>	1768887 1839818 1933685	1679558 1866602 1882397
<b><i>Porcentaje de captopril inalterado</i></b>	100 %	97,95 %

De estos datos se concluye que las muestras pueden ser analizadas durante las 24 horas siguientes a su preparación.



*Método: Validación de métodos analíticos*

***ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DEL  
CAPTOPRIL EN SOLUCIÓN***



## **2. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DEL CAPTOPRIL EN SOLUCIONES**

### **CAPÍTULO PRIMERO**

#### **2.1. PRIMERA PARTE: INFLUENCIA DEL TIPO DE AGUA COMO VEHÍCULO**

##### *2.1.1. OBJETIVO*

Con este estudio se quiere determinar como influye, la temperatura de conservación de las muestras, en la estabilidad de las soluciones de captopril. Para ello se mantienen a dos temperaturas diferentes: en estufa a 25° C y en nevera programada a 4°C.

Las muestras se preparan, en una primera parte, empleando tres tipos diferentes de aguas: agua procedente de la red, agua envasada y agua purificada y hervida.

Las muestras se guardan durante 30 días en las condiciones anteriormente descritas.

##### *2.1.2. CINÉTICA DE DEGRADACIÓN Y VALORES LIMITES EN LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD*

Pramar, Gupta y Bethea<sup>87</sup>, indican que las soluciones de captopril en jarabe sufren una degradación que se ajusta a una cinética de 1° orden, pero la degradación que sufre el captopril cuando se encuentra en solución acuosa no se ajusta a esta cinética.

En estudios previos se observa una degradación del captopril en soluciones acuosas extemporáneas.

Su posible cinética de degradación se muestra a continuación:

---

<sup>87</sup> Pramar Y., Das Gupta V., Vetea C. Stability of Captopril in some aqueous systems. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 17: 185-189. (1992).

## Estudios de estabilidad del captopril en solución

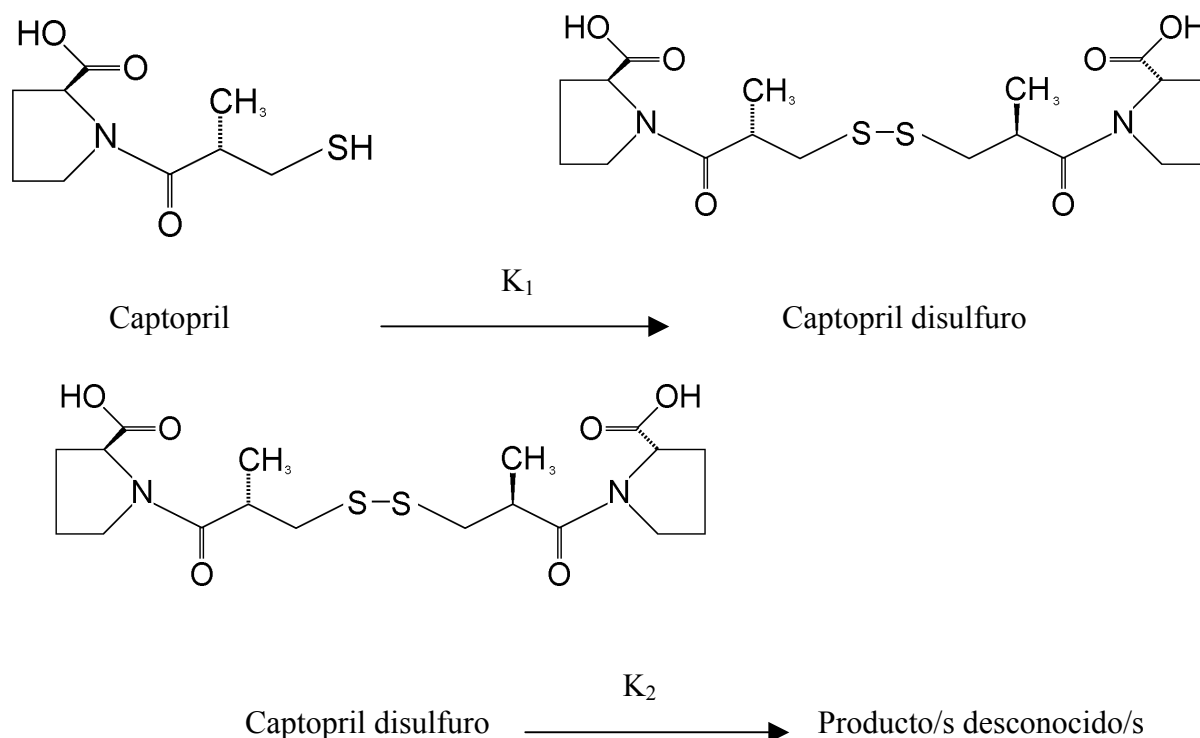


Figura 27: Cinética de degradación del captopril.

Estas cinéticas de degradación se ven influidas por factores como la temperatura, pH, iones del medio y la concentración de captopril entre otros. Chan, Sato y Claybaugh<sup>93</sup> y Loyd, Allen, Martín y Erickson<sup>100</sup> consideran que el captopril en solución se degrada principalmente porque sufre una oxidación del grupo sulfidrilo dando captopril disulfuro y los factores que aceleran el proceso son: concentraciones bajas de captopril, presencia de oxígeno en el espacio libre que queda en el envase, pH superior a 4 y la presencia de iones metálicos que actúan como catalizadores.

<sup>93</sup> Chan DS, Sato AK, Claybaugh J. R. Degradation of captopril in solutions compounded from tablets and standard powder. *Am J Hosp Pharm.* 51: 1205-1207. (1994).

<sup>100</sup> Loyd V. Allen, Jr., Martin A. Erickson III. Stability of baclofen, captopril, diltiazem hydrochloride, dipyridamole, and flecainide acetate in extemporaneously compounded oral liquids. *Am J. Health Syst Pharm.* 53: 2179-2184. (1996)

Se observan fluctuaciones en los valores obtenidos de captopril disulfuro. Esto se puede explicar atribuyendo las fluctuaciones a la descomposición del captopril disulfuro dando un producto diferente. Este producto desconocido hace que disminuya la concentración de captopril disulfuro en determinados casos. Su valor transcurrido un tiempo en muchos casos vuelve a estar por debajo de la concentración máxima permitida por la USP 26, resultado que podría inducir a error considerando que la muestra cumple las condiciones de estabilidad exigidas.

Este producto de degradación que proviene del captopril disulfuro no lo hemos analizado al no contar con datos bibliográficos que permitan su identificación, no consideramos que sea necesario estudiarlo puesto que la USP 24 no indica referencia alguna sobre él.

La USP 26<sup>79</sup> recoge unos valores límites de captopril del 90 al 110 % en comprimidos y un valor máximo de captopril disulfuro del 3% referido al captopril, mientras que en Europa se marcan unos valores límites generales del 95 al 105 % (ICH CPMP / QWP / 556 / 96).

En nuestros estudios de estabilidad tomaremos los valores más restrictivos; con un valor de captopril entre 95 – 105 % y no más del 3% de captopril disulfuro respecto al captopril.

### *2.1.3. PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES A ANALIZAR*

Se preparan las siguientes muestras:

Captopril 1 mg/ml con agua procedente de la red.

Captopril 1 mg/ml con agua envasada.

Captopril 1 mg/ml con agua purificada y hervida.

---

<sup>79</sup> U.S.P. 26 N.F. 21. United States Pharmacopoeial convention. Inc, Rockville, M.D: 319 – 321. (2003).

## *Estudios de estabilidad del captopril en solución*

### *2.1.4. TOMA DE MUESTRAS*

Se extraen alícuotas de cada muestra a los días 1, 7, 14 y 30 días de su elaboración y se realiza posteriormente su análisis mediante HPLC.

### *2.1.5. PROCESO DE ANÁLISIS*

Se realizan las determinaciones de las diferentes aguas empleadas, se analizan sus conductividades para determinar la cantidad de iones presentes en la solución acuosa empleada en cada caso.

### *2.1.6. RESULTADOS*

En los estudios de conductividad observamos que existe una diferencia muy marcada entre los valores de conductividad de las diferentes aguas empleadas que puede afectar a la estabilidad del captopril.

En las aguas procedentes de la red obtenemos las siguientes gráficas al representar la formación de captopril disulfuro y la degradación de captopril frente al tiempo, para las muestras preparadas con agua procedente de la red y conservadas en nevera programada a 4° C y en estufa a 25° C.

### Estudios de estabilidad del captopril en solución

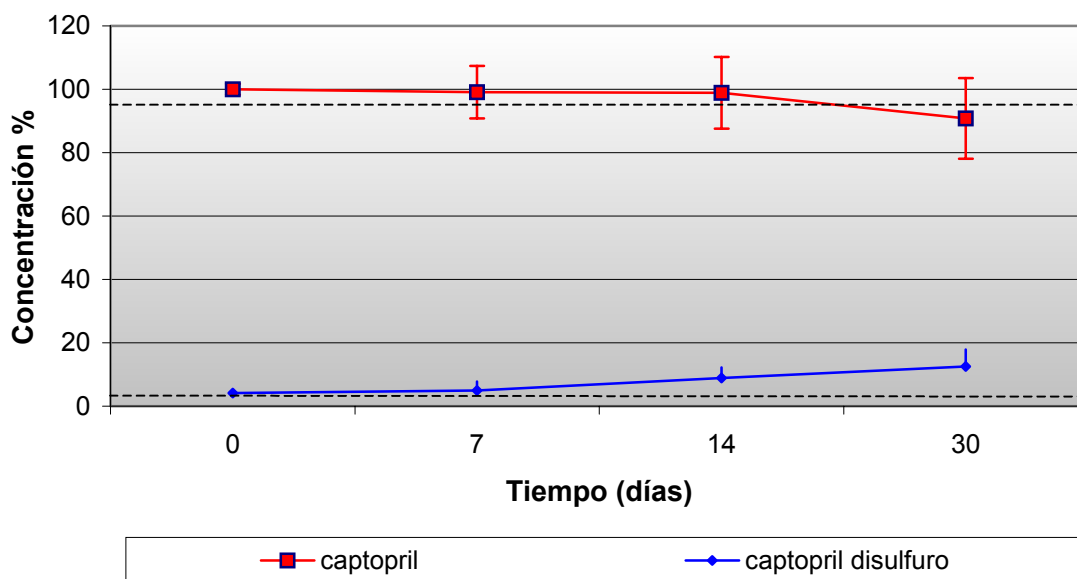


Figura 28: Variación en la concentración de captopril y captopril disulfuro a lo largo de 30 días. Soluciones preparadas con agua procedente de la red y conservadas en nevera programada a 4° C.

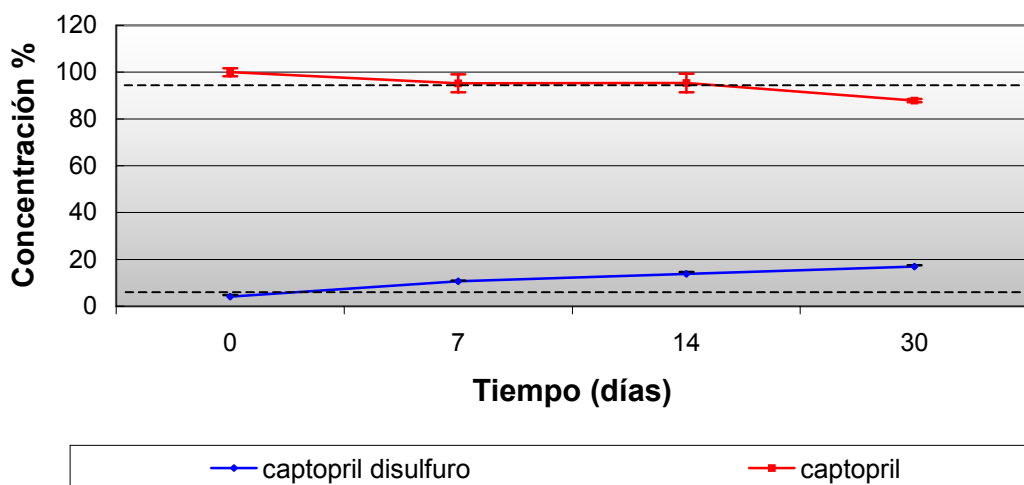


Figura 29: Variación en la concentración de captopril y captopril disulfuro a lo largo de 30 días. Soluciones preparadas con agua procedente de la red y conservadas en estufa a 25° C.



## *Estudios de estabilidad del captopril en solución*

El agua procedente de la red presenta una conductividad muy alta de 96,7  $\mu\text{S}/\text{cm}$ , lo que nos indica que existe una alta concentración de iones en el medio, capaces de catalizar la reacción de degradación por oxidación del captopril dando captopril disulfuro con una cinética de degradación elevada.

El captopril disulfuro formado se transforma en otro producto de degradación desconocido, siguiendo una cinética que en este caso es prácticamente despreciable frente a la velocidad de la reacción de degradación del propio captopril. Se consume una pequeña cantidad de captopril disulfuro, pero sigue formándose captopril disulfuro a partir del captopril a una velocidad mucho mayor.

Esto sucede tanto para las muestras conservadas en nevera a 4° C como para aquellas que estuvieron en estufa a 25° C, aunque la velocidad de degradación es mayor en las que se mantienen a temperaturas superiores. Como se puede apreciar en las figuras 10 y 11.

Sin embargo, si observamos únicamente la cantidad de captopril remanente en la fórmula, sin tener en cuenta la formación de captopril disulfuro, podríamos llegar a pensar que la caducidad de la muestra es de 14 días. La cantidad de captopril es de  $98,9 \pm 11,3 \%$  para las muestras conservadas en nevera a 4° C y de  $95,4 \pm 3,9 \%$  para las mantenidas en estufa a 25° C. Ambos son valores superiores a los indicados en la USP 26 y, por tanto, serían aceptables.

Las soluciones preparadas con agua procedente de la red no cumplen las especificaciones marcadas en la USP 26 desde el primer día de su elaboración, debido a que se produce  $4,1 \pm 0,7 \%$  captopril disulfuro.

En el agua purificada y hervida, se obtienen las siguientes gráficas al representar la formación de captopril disulfuro y la variación de captopril frente al tiempo, para las muestras preparadas con agua purificada y hervida.

### Estudios de estabilidad del captopril en solución

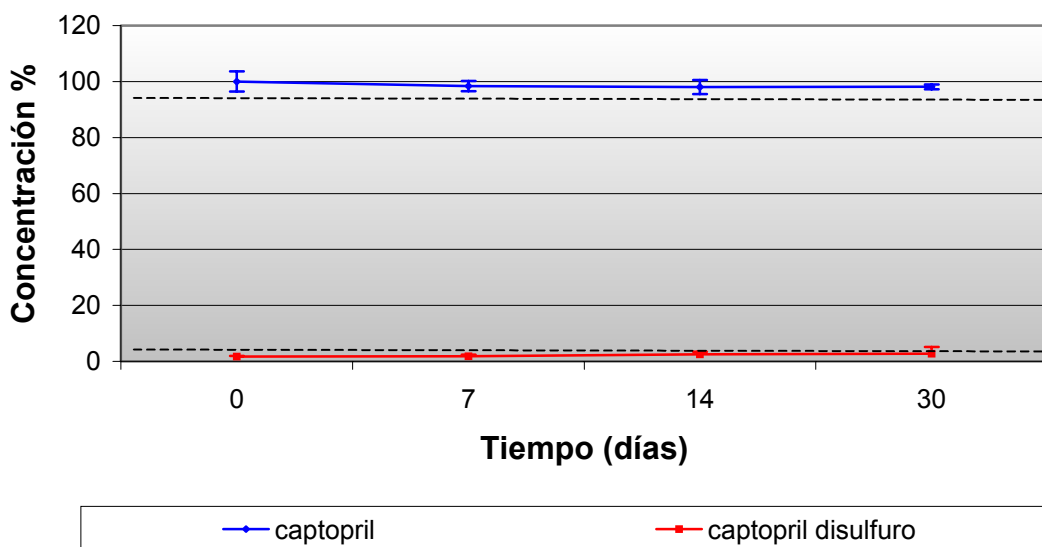


Figura 30: Variación en la concentración de captopril y captopril disulfuro a lo largo de 30 días. Soluciones preparadas con agua purificada y hervida, conservadas en nevera a 4° C.

El valor de la conductividad en el agua purificada y hervida es muy bajo, de 1,7  $\mu\text{S}/\text{cm}$ . Este dato indica que la cantidad de iones presentes en la solución es muy pequeña y por ello se observa que la cinética de la reacción de degradación de captopril para dar captopril disulfuro es muy baja. Por otro lado la velocidad en la cinética de degradación del captopril disulfuro para dar el producto desconocido es prácticamente despreciable. Predomina, por tanto, la primera reacción cuando la muestra se mantiene en nevera a 4° C.

Las muestras preparadas con agua purificada y hervida conservada en nevera programada a 4° C, mantienen los parámetros de estabilidad tras 30 días de su elaboración. La cantidad remanente de captopril es de  $97,2 \pm 5,6$  % y la cantidad de captopril disulfuro formada es de  $2,8 \pm 2,3$  %, y durante estos 30 días no se superó el 3%, como se ve en la figura 30.

### Estudios de estabilidad del captopril en solución

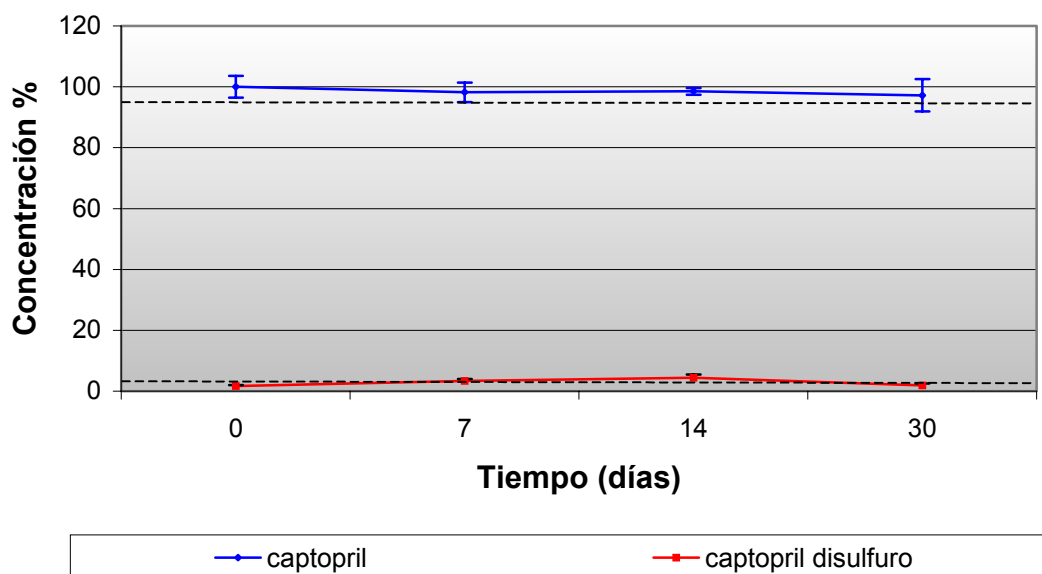


Figura 31: Variación en la concentración de captopril y captopril disulfuro a lo largo de 30 días. Soluciones preparadas con agua purificada y hervida conservadas en estufa programada a 25° C.

Como se puede ver en la figura 31, las muestras conservadas en estufa a 25° C se observa una variación en los resultados obtenidos. Al llegar a los 14 días de su preparación la cantidad de captopril disulfuro es de  $3,4 \pm 0,6$  %, cantidad que supera el valor máximo marcado por la USP 26. A partir de este momento se produce la disminución de los valores de captopril disulfuro, indicando que la velocidad de degradación del disulfuro es a partir de estos momentos superior a la velocidad de degradación del captopril. Predominando la cinética de la segunda reacción.

En el agua envasada el valor de la conductividad que presenta esta agua es de 21,9  $\mu\text{S}/\text{cm}$ , valor intermedio entre los obtenidos para el agua procedente de la red y el agua desionizada químicamente pura y hervida.

## Estudios de estabilidad del captopril en solución

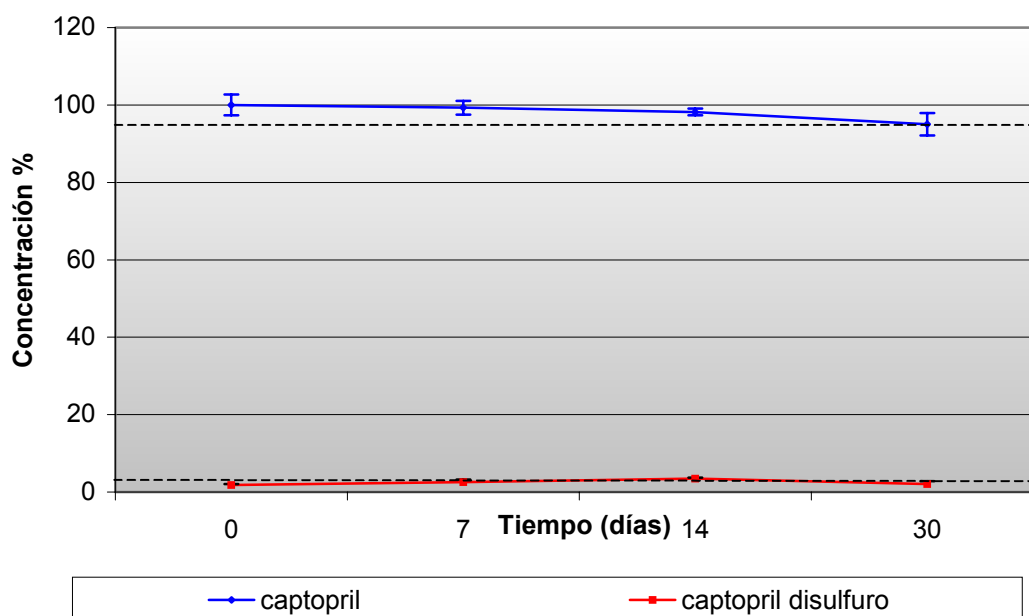


Figura 32: Variación en la concentración de captopril y captopril disulfuro a lo largo de 30 días. Soluciones preparadas con agua envasada y conservadas en nevera a 4° C.

Como se puede apreciar en la figura 32, se produce una reacción de degradación con una cinética no tan rápida como la que presenta el agua procedente de la red, pero superior a la del agua purificada y hervida. Por ello las muestras conservadas en nevera a 4° C, ya a los 14 días de su preparación presentan una cantidad de captopril disulfuro de  $3,5 \pm 0,2$  %, que supera el valor límite establecido por la USP 26. Transcurrido este tiempo se produce una reacción de degradación del captopril disulfuro dando un producto desconocido, por lo tanto disminuye la cantidad de captopril disulfuro presente en la solución. A partir de este momento la reacción que predomina es la de degradación del captopril disulfuro, frente a la de degradación del captopril.

### Estudios de estabilidad del captopril en solución

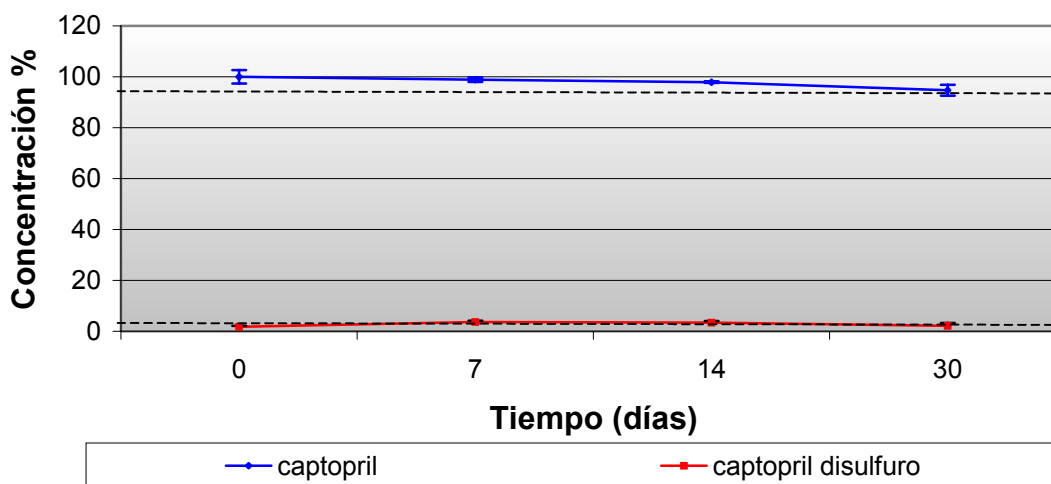


Figura 33: Variación en la concentración de captopril y captopril disulfuro a lo largo de 30 días. Soluciones preparadas con agua envasada y conservadas en estufa a 25° C.

En la figura 33 se puede observar que las muestras mantenidas a 25° C sufren el mismo proceso pero más acelerado que en las muestras conservadas en nevera. El valor de captopril disulfuro es de  $3,4 \pm 0,6$  % a los 7 días de su elaboración superando el valor límite establecido.

Es importante conocer la existencia de esta segunda reacción porque sino podríamos analizar la fórmula al cabo de 30 días y considerar que cumple con las condiciones de la USP 26. Los valores a este tiempo son aceptables para las muestras conservadas tanto en estufa a 25° C como en nevera a 4° C, cuando la realidad es otra, puesto que antes de este tiempo los valores del producto de degradación, captopril disulfuro, superan las cantidades máximas permitidas.

### 2.1.7. DISCUSIÓN

El agua procedente de la red no se recomienda como vehículo en la preparación de soluciones orales de captopril, porque esta proviene de diferentes redes o canales de suministro, dependiendo del lugar de donde se tome para elaborar la fórmula. Además tendríamos que realizar análisis de cada lugar para conocer los iones que acompañan a las aguas empleadas. En función de las características del agua la velocidad de degradación del captopril variará y no podemos conocer la estabilidad de las fórmulas elaboradas con este disolvente.

Pereira y Tam<sup>101</sup> estudiaron la estabilidad de soluciones de captopril preparadas a partir de agua del grifo, procedente de la red comunitaria de (Edmonton, Alberta), las soluciones se prepararon usando comprimidos de 25 mg (Capoten<sup>®</sup>, Squibb), llegando a la conclusión que las soluciones así preparadas deben guardarse en frigorífico para mejorar su estabilidad, este dato coincide con nuestros resultados, ya que la velocidad de la degradación que sufre el captopril es mayor en las muestras preparadas con agua procedente de la red conservadas en estufa a 25° C.

Por otra parte continúan diciendo Pererira y Tam que el agua del grifo procede de diferentes redes o suministros y puede variar mucho en su composición y en sus características, ya que contiene minerales en distintas cantidades y estos minerales afectan a la estabilidad del captopril en solución. Conclusión que compartimos totalmente con ellos.

Anaizi y Swenson<sup>102</sup> compararon la estabilidad de las soluciones de captopril preparadas con agua del grifo de su red comunitaria (Rochester, NY) con la estabilidad de las muestras preparadas con agua estéril para irrigación y con el agua estéril para irrigación conteniendo ácido cítrico. Observaron una rápida disminución del contenido en captopril para las muestras preparadas con agua procedente de la red. Esta proporción

---

<sup>101</sup> Pereira CM, Tam YK. Stability of captopril in tap water. Am J Hosp Pharm. 49: 612 - 615. (1992)

<sup>102</sup> Anaizi NH, Swenson C. Instability of aqueous captopril solutions. Am J Hosp Pharm. 50: 486 - 488. (1993).

## *Estudios de estabilidad del captopril en solución*

fue superior al doble de la descomposición que se observaron en las muestras preparadas con agua para irrigación.

Por tanto el agua procedente de la red es el vehículo menos apropiado para la elaboración de la solución de captopril. A partir de ahora este agua se emplea sólo como referencia.

Las soluciones preparadas con agua purificada y hervida son las que presentan una fecha de caducidad mayor.

Nahata, Morosco y Hipple<sup>103</sup>, estudiaron las soluciones orales de captopril preparadas con agua destilada y observaron que las que se conservaron a 22° C fueron estables durante 7 días y las que se mantuvieron en nevera a 4° C lo fueron durante 14 días.

Nosotros no coincidimos con ellos, ya que nuestra agua purificada y hervida es más estable, ellos parten de comprimidos de captopril como materia prima y el excipiente de estos comprimidos puede contener iones metálicos que catalizan la reacción de degradación. Esta diferencia de estabilidad entre las soluciones preparadas con captopril a partir de los comprimidos o a partir de la materia prima pura en polvo ya la observaron, Chan, Sato y Claybaugh<sup>93</sup>, Pereira y Tam<sup>101</sup> y Prammar, Gupta y Bethea<sup>87</sup>.

Además nosotros hervimos el agua consiguiendo de este modo disminuir la cantidad de oxígeno, principal responsable de la oxidación del captopril, disuelto en la misma.

Chan, Sato y Claybaugh<sup>93</sup> obtuvieron resultados semejantes a los nuestros. Emplearon agua estéril para irrigaciones como vehículo y conservaron las muestras a 23° C. La cantidad de captopril disulfuro tras 14 días de su elaboración era cercana al 3% y a

---

<sup>103</sup> Nahata MC, Morosco RS, Hipple TF. Stability of captopril in three liquid dosage forms. Am J Hosp Pharm. 51: 95 - 96. (1994).

<sup>93</sup> Chan DS, Sato AK, Claybaugh J. R. Degradation of captopril in solutions compounded from tablets and standard powder. Am J Hosp Pharm. 51: 1205 - 1207. (1994).

<sup>101</sup> Pereira CM, Tam YK. Stability of captopril in tap water. Am J Hosp Pharm. 49: 612 - 615. (1992).

<sup>87</sup> Prammar Y., Das Gupta V., Vetea C. Stability of Captopril in some aqueous systems. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 17: 185 - 189. (1992).

### *Estudios de estabilidad del captopril en solución*

los 28 días superaba el 3%. En nuestro estudio con agua purificada y hervida conservada en estufa a 25° C, a los 14 días de su elaboración la cantidad de producto de degradación supera el 3%, con  $3,4 \pm 0,6$  % de captopril disulfuro. Estas pequeñas variaciones pueden ser debidas a las características del vehículo y/o a la calidad y riqueza del principio activo empleado. Además ellos mantuvieron las muestras protegidas de la luz y nosotros no.

Se observa que las muestras que se conservan en estufa a 25° C son menos estables que las que lo hacen en nevera a 4° C. Por tanto, las fórmulas más estables son las que se elaboran con agua purificada y hervida y conservadas a 4° C en nevera.



## 2.2. SEGUNDA PARTE: INFLUENCIA DEL EDTA DISÓDICO COMO AGENTE QUELANTE

### 2.2.1. OBJETIVO

En esta segunda parte del capítulo se quiere determinar como influye la adicción de un agente quelante.

La transformación de captopril a captopril disulfuro la podemos atribuir a una reacción de oxidación catalizada por los iones presentes en el agua de la solución. Para confirmar si son los iones metálicos los responsables de la reacción de oxidación del captopril adicionamos EDTA disódico como agente quelante.

Michelle, Lye y colaboradores<sup>92</sup>, consideraron en su estudio que la estabilidad del captopril en solución esta relacionada con la calidad del agua empleada y la presencia de iones metálicos, hierro y cobre, que disminuyen su estabilidad. Ellos también emplearon EDTA disódico como agente quelante.

Los estudios los realizamos a dos temperaturas diferentes: en estufa a 25° C y en nevera programada a 4° C

### 2.2.2. PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES A ANALIZAR

Las soluciones se preparan con captopril 1 mg/ml en agua purificada y hervida a la que se le añade EDTA disódico en la concentración más habitual de 1 mg/ml.

En la toma de muestras se extraen alícuotas a los días 1, 7, 14 y 30 de su elaboración y se realiza posteriormente su análisis mediante HPLC.

---

<sup>92</sup> Michelle Y. F. Lye, Kah L. Yow, Lee Y. Lim, Sui Y. Chan, Eli Chan, Paul C. Ho. Effects of ingredients on stability of captopril in extemporaneously prepared oral liquids. Am J Health-Syst Pharm. 54: 2483 - 2487. (1997).

2.2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Obtenemos la siguiente representación gráfica al considerar la cantidad de captopril disulfuro presente en las preparaciones mantenidas en nevera a 4° C y en estufa a 25° C.

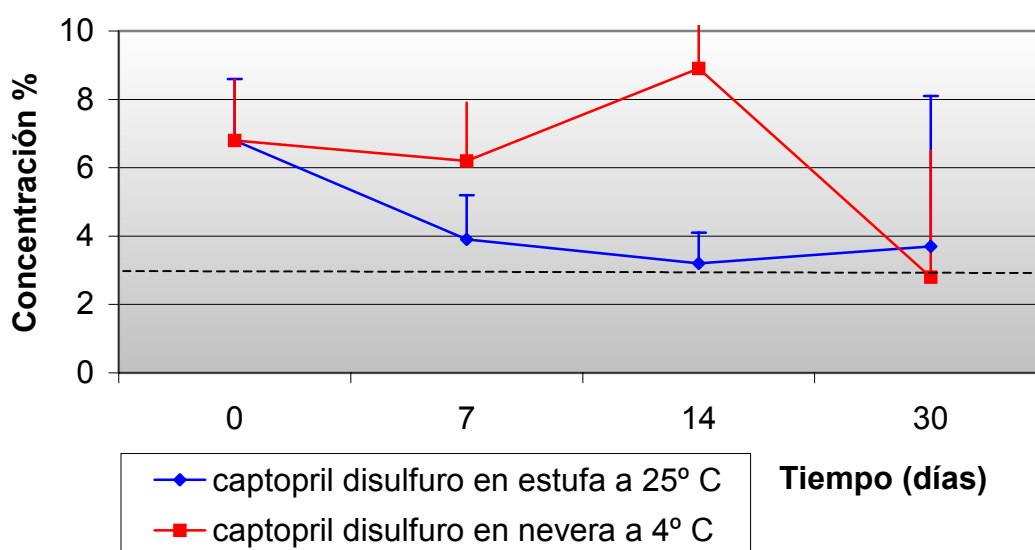


Figura 34: *Influencia de la temperatura en la aparición de captopril disulfuro en las soluciones preparadas con EDTA en agua purificada y hervida.*

Como se ve en la figura 34, las muestras preparadas con agua purificada y hervida, a la que se le adicionó EDTA disódico no son recomendables. Desde el primer momento de su elaboración la cantidad de captopril disulfuro formado es de  $6,8 \pm 1,8$  %, cantidad que supera el límite establecido por la USP 26.

Observamos que en una primera etapa se produce una degradación rápida de captopril dando captopril disulfuro, con un valor de  $6,8 \pm 1,8$  %, muy superior al nivel máximo permitido. Este valor presenta un máximo a los 14 días de su elaboración para las muestras conservadas a 4° C. El captopril disulfuro que se había formado hasta

### *Estudios de estabilidad del captopril en solución*

entonces se emplea como sustrato para la reacción de degradación dando un producto desconocido y predominando esta segunda reacción desde ese momento.

Esta situación supone un gran riesgo, puesto que si sólo se tiene en cuenta un punto, tomado alícuotas a los 30 días de su elaboración, la fórmula cumple las condiciones de estabilidad puesto que la cantidad de captopril disulfuro presente es de  $2,8 \pm 3,7 \%$ , inferior al límite. Por tanto, sería peligroso tomar estos datos aislados ya que previamente se había formado captopril disulfuro en concentración superior a la marcada por la USP 26 y el paciente pediátrico estaría tomando el producto de degradación durante 30 días sin conocerlo.

Michelle, Lye y colaboradores<sup>92</sup>, estudiaron soluciones preparadas con EDTA disódico y observaron que eran más estables que aquellas que no lo contenían, pero ellos no tuvieron en cuenta la cantidad de captopril disulfuro formado en sus preparaciones. Si en nuestro estudio sólo tenemos en cuenta la cantidad de captopril remanente, los resultados obtenidos son semejantes a los suyos.

---

<sup>92</sup> Michelle Y. F. Lye, Kah L. Yow, Lee Y. Lim, Sui Y. Chan, Eli Chan, Paul C. Ho. Effects of ingredients on stability of captopril in extemporaneously prepared oral liquids. *Am J Health-Syst Pharm.* 54: 2483 - 2487. (1997).

## **CAPÍTULO SEGUNDO**

### **2.3. INFLUENCIA DE DIFERENTES ADITIVOS**

#### *2.3.1. OBJETIVO*

El propósito de este estudio es conocer la influencia de diferentes aditivos en la estabilidad de las soluciones de captopril. Puesto que la reacción de degradación que sufre el captopril es un proceso de oxidación. Chan, Sato y Claybaugh<sup>93</sup> y Loyd, Allen, Martín y Erickson<sup>100</sup> consideran que entre los factores que aceleran el proceso se encuentra la presencia de oxígeno en el espacio libre que queda en el envase entre la superficie de la solución y el tapón.

Nosotros intentamos reducir la velocidad de degradación con los aditivos estudiados.

#### *2.3.2. PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES A ANALIZAR*

Se preparan soluciones de captopril a las que se les adiciona distintos antioxidantes. Se eligen estos aditivos por ser los que aparecen habitualmente en la bibliografía consultada.

Las muestras preparadas se conservan en nevera a 4° C durante todo el estudio. Este se realiza durante 30 días solamente, ya que por tratarse de una solución extemporánea para uso oral, se considera que no es necesario realizar el estudio durante un tiempo superior.

---

<sup>93</sup> Chan DS, Sato AK, Claybaugh J. R. Degradation of captopril in solutions compounded from tablets and standard powder. *Am J Hosp Pharm.* 51: 1205 - 1207. (1994).

<sup>100</sup> Loyd V. Allen, Jr., Martin A. Erickson III. Stability of baclofen, captopril, diltiazem hydrochloride, dipyridamole, and flecainide acetate in extemporaneously compounded oral liquids. *Am J. Health Syst Pharm.* 53: 2179 - 2184. (1996).

## *Estudios de estabilidad del captopril en solución*

Las muestras preparadas son:

Captopril 1 mg/ml con agua purificada y hervida.

Captopril 1 mg/ml con agua purificada y hervida, con ácido ascórbico 5 mg/ml.

Captopril 1 mg/ml con agua purificada y hervida, con metabisulfito sódico 5 mg/ml.

Captopril 1 mg/ml con agua purificada y hervida, con ascorbato sódico 5 mg/ml.

Captopril 1 mg/ml con jarabe simple preparado con agua purificada y hervida.

Captopril 1 mg/ml en agua procedente de la red.

### *2.3.3. TOMA DE MUESTRAS*

Se extraen alícuotas de cada muestra a los 30 días de su elaboración y se realiza posteriormente su análisis mediante HPLC.

### *2.3.4. RESULTADOS*

Las siguientes gráficas muestran el porcentaje de captopril remanente y la concentración de captopril disulfuro presente en las muestras con diferentes antioxidantes, tras 30 días de su elaboración.

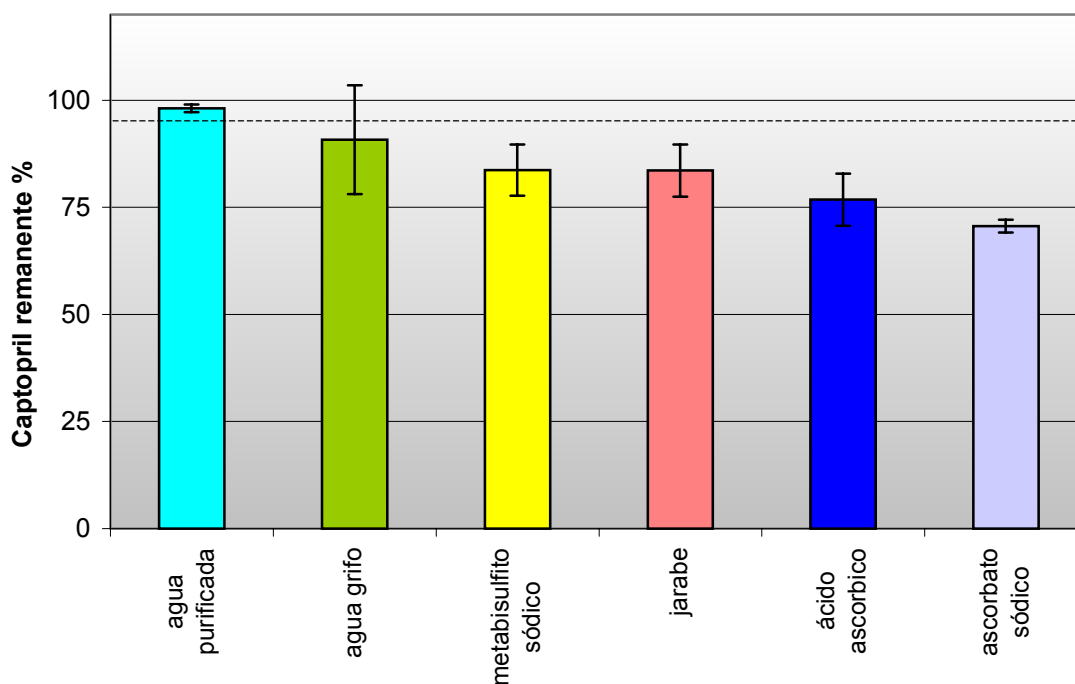


Figura 35: *Concentración de captopril presente en las muestras preparadas con diferentes aditivos, a los 30 días de su preparación.*

Como se ve en la figura 35, las fórmulas preparadas con agua purificada y hervida, a los 30 días de su elaboración presentan una cantidad de captopril de  $98,1 \pm 0,9$  %, valor que todavía se encuentra entre las concentraciones aceptadas por la normativa europea.

Las soluciones con metabisulfito sódico mantienen un  $83,7 \pm 6,0$  % de captopril remanente trascurrido el mismo periodo de tiempo, valor que no es admisible, puesto que no llega a la concentración de captopril exigida, del 95%.

Las fórmulas preparadas con jarabe simple tiene un valor muy semejante a las soluciones preparadas con metabisulfito, la cantidad de captopril presente en las fórmulas

## Estudios de estabilidad del captopril en solución

tras 30 días de su elaboración fue de  $83,6 \pm 6,1$  %, valor no admisible en nuestras especificaciones.

Las preparaciones elaboradas con ácido ascórbico presentan concentraciones de solamente  $76,8 \pm 6,1$  % de captopril tras 30 días de su elaboración, valor no aceptado.

Las fórmulas preparadas con ascorbato sódico conservan un  $70,6 \pm 1,5$  % de captopril a los 30 días de su elaboración, valor excesivamente bajo que no podemos aceptar siguiendo los parametros marcados por nuestras especificaciones.

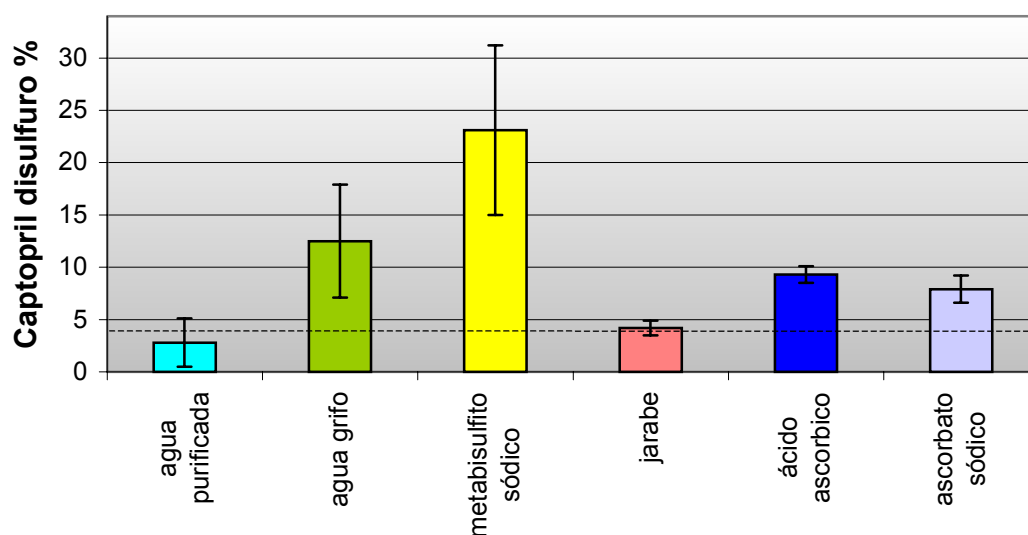


Figura 36: Concentración de captopril disulfuro que aparece en las muestras preparadas con diferentes aditivos, tras 30 días de su preparación.

Como se observa en la figura 36, las fórmulas preparadas con agua purificada y hervida que tras 30 días de su elaboración contienen sólo  $2,8 \pm 2,3$  % de captopril disulfuro, cantidad que podemos aceptar puesto que no supera todavía el límite marcado, del 3%, por la USP 26.

En el resto de las preparaciones la cantidad de captopril disulfuro excede a la establecida por la USP 26.

Las fórmulas elaboradas con jarabe simple presentan un valor de captopril disulfuro de  $4,2 \pm 0,7$  %.

Las muestras preparadas con ascorbato sódico, generan  $7,9 \pm 1,3$  % de captopril disulfuro tras 30 días de su elaboración.

Las elaboraciones realizadas con ácido ascórbico tienen un valor de captopril disulfuro de  $9,3 \pm 0,8$  %, superior al nivel máximo permitido.

Las preparaciones elaboradas con metabisulfito sódico se degradan dando los valores más elevados de captopril disulfuro ( $23,1 \pm 8,1$  %).

### 2.3.5. DISCUSIÓN

La estabilidad de captopril se ve afectada por los iones cobre y hierro como indican Timmins, Jackson y Wang<sup>90</sup>, también hacen referencia de esta situación Lee y Notari<sup>88</sup>.

Anaizi y Swenson<sup>102</sup>, adicionaron ácido cítrico como antioxidante para mejorar la estabilidad de las soluciones y llegaron a la conclusión de que la adición de ácido cítrico no era útil para estabilizar las soluciones de captopril preparadas en las condiciones de su estudio, con agua estéril para irrigaciones y a partir de comprimidos de captopril de 25 mg del laboratorio Squibb, a la concentración de 1 mg/ml, envasadas en topacio y conservadas en nevera a 4° C. Estos resultados coinciden con los obtenidos en nuestro estudio, en el que observamos que los distintos antioxidantes no mejoran la estabilidad de nuestras soluciones.

---

<sup>90</sup> Timmins P, Jackson IM, Wang YJ. Factors affecting stability in aqueous solution. Int J Pharm. 11: 329 - 336. (1982).

<sup>88</sup> Lee TY, Notari RE. Kinetics and mechanism of captopril oxidation in aqueous solution under controlled oxygen partial pressure. Pharm res. 1987; 4:98-103.

<sup>102</sup> Anaizi NH, Swenson C. Instability of aqueous captopril solutions. Am J Hosp Pharm. 50: 486 - 488. (1993).



## *Estudios de estabilidad del captopril en solución*

Nahata, Morosco y Hipple<sup>103</sup>, estudiaron las soluciones orales de captopril con jarabe y agua destilada con ascorbato sódico como excipientes y el captopril lo obtubieron a partir de comprimidos. Llegaron a la conclusión de que:

La solución preparada con jarabe simple era la menos estable.

Las fórmulas preparadas con ascorbato sódico como antioxidante eran estables durante 14 días a 22° C y 56 días conservadas en nevera. Ellos concluyen diciendo que el ascorbato sódico disminuye la velocidad de la reacción de oxidación del captopril en las soluciones acuosas. Nosotros estamos de acuerdo con ellos en cuanto a los resultados obtenidos sobre la estabilidad de las soluciones preparadas con jarabe simple, pero no coincidimos con ellos en cuanto a los datos para las fórmulas preparadas con ascorbato sódico, ellos consideran que la solución es estable manteniendo más de un 90% de la concentración de captopril inicial y no tienen en cuenta los productos de degradación. En nuestros estudios a los 30 días tenemos valores de captopril muy inferiores entorno a un 70%.

Nahata, Morosco y Hipple<sup>104</sup>, estudiaron la estabilidad del captopril, a partir de comprimidos, en solución con ácido ascorbico y ascorbato sódico. Los resultados fueron que las soluciones con ácido ascorbico conservadas a 22° C fueron estables durante 28 días y las que se prepararon con ascorbato sódico lo fueron 14 días. Las muestras que se conservaron a 4° C fueron estables 56 días. Nuestros estudios de captopril coinciden al presentar como más estable al ácido ascorbico frente al ascorbato sódico, sin embargo en ambos casos nuestros valores de captopril remanentes después de 30 días a 4° C son inferiores al 80%.

En nuestro estudio, para las soluciones preparadas con ácido ascórbico, se observa que la proporción de captopril que desaparece frente a la proporción de captopril disulfuro formado no coincide. Este hecho se atribuye a que esta produciéndose una segunda reacción de degradación, en la que se emplea el captopril disulfuro como

---

<sup>103</sup> Nahata MC, Morosco RS, Hipple TF. Stability of captopril in three liquid dosage forms. Am J Hosp Pharm. 51: 95 - 96. (1994).

<sup>104</sup> Nahata M. C., Morosco R. S., Hipple T. F. Stability of captopril in liquid containing ascorbic acid or sodium ascorbate. Am J Hosp Pharm. 51: 1707 - 1708. (1994).

### *Estudios de estabilidad del captopril en solución*

sustrato dando otra sustancia desconocida y la velocidad de esta segunda reacción es superior a la velocidad de la reacción de degradación de formación de captopril disulfuro. Esta misma situación se observa en los casos en que añadimos ascorbato sódico o empleamos como excipiente jarabe simple. Por tanto, en estas preparaciones podemos suponer que los valores de captopril disulfuro en algún momento del estudio han podido ser superiores a los que medimos transcurridos 30 días de su elaboración.

En el caso de las soluciones preparadas con metabisulfito sódico la reacción predominante es la de degradación del captopril dando captopril disulfuro con valores de  $23,1 \pm 8,1$  %. Si observamos los valores de captopril y de captopril disulfuro podemos suponer que la segunda reacción, la de degradación del disulfuro para dar el producto desconocido, no ha comenzado aun cuando han transcurrido 30 días de su preparación. Por lo que podemos considerar que el metabisulfito sódico actúa como inhibidor de la segunda reacción de degradación del captopril disulfuro.

## **CAPÍTULO TERCERO**

### **2.4. INFLUENCIA DEL pH**

#### *2.4.1. OBJETIVO*

Con este estudio se quiere conocer la influencia del pH en la estabilidad de las soluciones preparadas con captopril.

Para hacer el estudio seguimos los siguientes parámetros de estabilidad: una concentración mínima aceptada del 95% de la cantidad inicial de captopril de acuerdo con la normativa europea (ICH CPMP/QWP/556/96) y la concentración máxima para el producto de degradación, captopril disulfuro, se fija en el 3%, según la USP 26<sup>79</sup>.

#### *2.4.2. PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES A ANALIZAR*

Se preparan soluciones de captopril en agua purificada y hervida, por tratarse del excipiente más estable obtenido en las etapas anteriores. Se adiciona citrato sódico en diferentes proporciones hasta conseguir soluciones con diferentes pH, así las soluciones estudiadas tienen los valores de pH de 3, 4 y 5.

Se preparan las siguientes muestras, que se conservan en nevera programada a 4° C durante todo el estudio.

Captopril 1 mg/ml con agua purificada y hervida a pH 3.

Captopril 1 mg/ml con agua purificada y hervida, con citrato sódico hasta pH 4

Captopril 1 mg/ml con agua purificada y hervida, con citrato sódico hasta pH 5

---

<sup>79</sup> U.S.P. 26, N.F. 21. United States Pharmacopeial convention. Inc, Rockville, M.D; 319 – 321. (2003).

### 2.4.3. TOMA DE MUESTRAS

Se extraen alícuotas de cada muestra a los 15, 30 y 60 días y se realiza posteriormente su análisis mediante HPLC.

### 2.4.4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La siguiente gráfica muestra el porcentaje de captopril remanente presente en las muestras a diferentes pH, a los 15, 30 y 60 días de su elaboración.

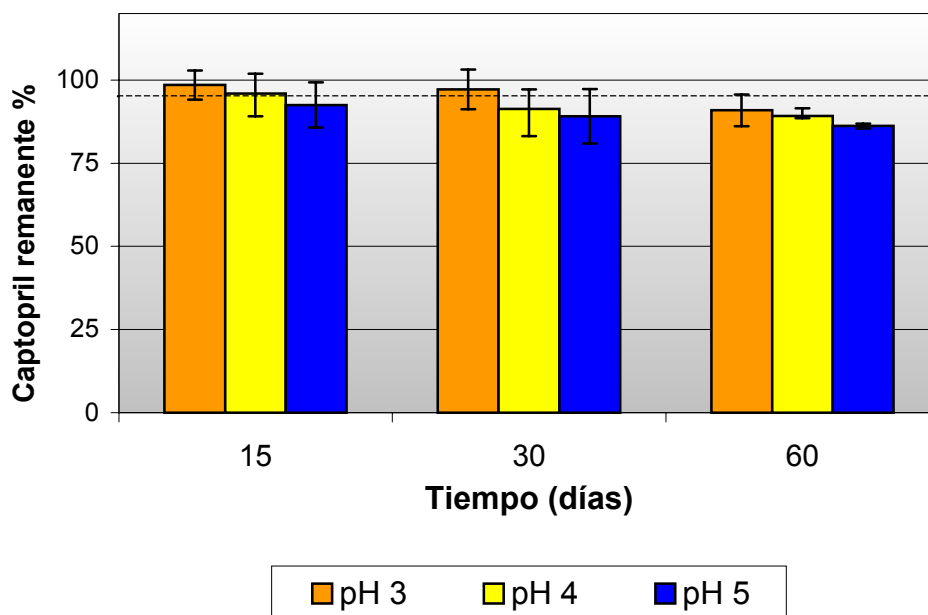


Figura 37: *Influencia del pH en la concentración de captopril.*

Si observamos la figura 37, en la solución preparada a pH 3, a los 30 días de su elaboración presenta una cantidad de captopril de  $97,2 \pm 6$  %, valor aceptado por la normativa europea. A los 60 días de su preparación la cantidad disminuye hasta el  $90,9 \pm 4,8$  %, valor no admisible, por tanto, la estabilidad de la fórmula es de 30 días.

### *Estudios de estabilidad del captopril en solución*

En la fórmula con pH 4, a los 15 días de su preparación, la cantidad de captopril que permanece es de  $95,9 \pm 6,0$  %. A los 30 días de la elaboración, la cantidad de captopril es de  $91,3 \pm 5,9$  %, por tanto, su estabilidad será sólo de 15 días.

En la solución preparada a pH 5, la cantidad de captopril que permanece en la fórmula tras 15 días de su preparación es sólo del  $92,5 \pm 6,8$  %, valor que no es admisible, puesto que no llega a la concentración de captopril exigida, del 95%. La estabilidad de la fórmula a pH 5 es inferior a 15 días.

En la siguiente gráfica se muestra la cantidad de captopril disulfuro, expresado con relación al porcentaje de captopril inicial de la muestra, presente en las muestras tras 60 días de su preparación.

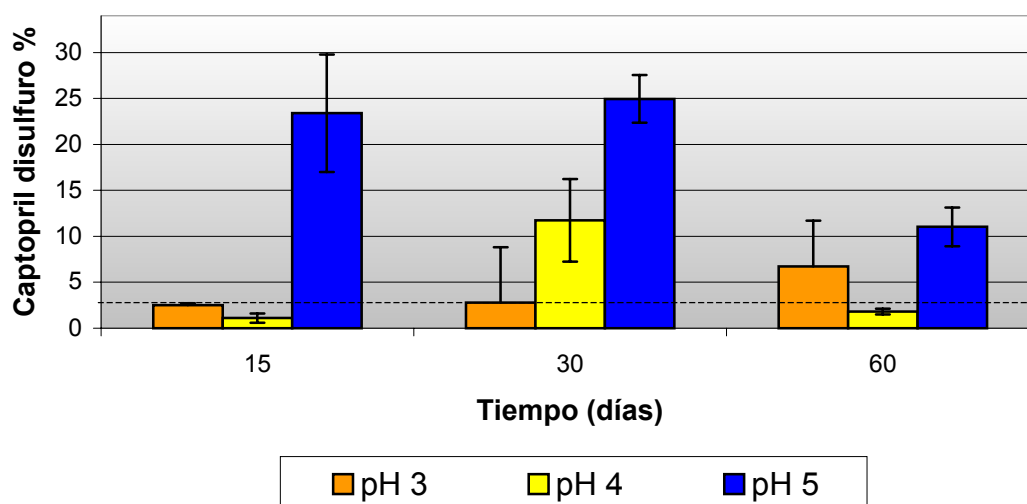


Figura 38: *Influencia del pH en la concentración de captopril disulfuro.*

Como se observa en la figura 38, la fórmula a pH 3 presenta a los 30 días de su elaboración una cantidad de captopril disulfuro de  $2,8 \pm 6$  %. Pero a los 60 días la formación de captopril disulfuro sobrepasan los límites establecidos por la USP 26. La cinética que predomina durante los 60 días del estudio es la de degradación del captopril para dar captopril disulfuro. Si tenemos en cuenta la cantidad de captopril remanente en

la fórmula y la cantidad de captopril disulfuro, expresado con relación al porcentaje de captopril inicial de la muestra preparada a pH 3, se observa que esta es estable durante 30 días.

En la fórmula a pH 4, a los 15 días de su preparación se observa que el captopril disulfuro formado es de  $1,1 \pm 0,5$  % y a partir de esta fecha la cantidad supera los límites establecidos. A los 30 días la cantidad de captopril disulfuro formado es de  $11,8 \pm 4,5$  %, ello nos confirma que la estabilidad de la fórmula a pH 4 es de tan sólo 15 días. En estas condiciones la cinética que predomina es la de degradación del captopril para dar captopril disulfuro hasta los 30 días de su elaboración. Posteriormente se produce una disminución del producto de degradación con un valor resultante de  $1,8 \pm 0,3$  % de captopril disulfuro a los 60 días de su preparación. Se está transformando en un segundo producto de degradación y, por tanto, predomina la cinética de la segunda reacción una vez transcurridos los primeros 30 días.

Después de estudiar estas tres formulaciones y como se observa en la figura 38, la fórmula que presenta pH 5 es la menos estable. Transcurridos 15 días de su elaboración la cantidad de captopril disulfuro que se ha formado es del  $23,41 \pm 6,4$  %, valores que sobrepasan los límites marcados en la farmacopea USP 26. En estas condiciones del medio, predomina la cinética de degradación del captopril para dar captopril disulfuro, hasta los 30 días de su elaboración. Transcurrido este tiempo disminuye la cantidad de captopril disulfuro hasta  $11,03 \pm 2,1$  % a los 60 días, esta variación se atribuye a que a partir de los 30 días la velocidad de la reacción de degradación del disulfuro es mayor a su velocidad de formación.

En nuestro estudio consideramos que la solución es más estable a pH 3 que a pH 4, a diferencia de los autores Timmins, Jackson y Wan<sup>90</sup>, y Connors, Amidon y Stella<sup>94</sup>, que indican que a valores de pH 4 o inferiores la degradación resulta ser independiente del pH. Pero coincidimos con Timmins, Jackson y Wan<sup>90</sup> en la afirmación de que a pH

---

<sup>90</sup> Timmins P, Jackson IM, Wang YJ. Factors affecting stability in aqueous solution. *Int J Pharm.* 11: 329 - 336. (1982).

<sup>94</sup> Connor K. A., Amidon G. L., Stella V. J., *Chemical Stability of Pharmaceuticals*, 2ª Ed. New York: John Wiley and Sons; (1986).

### *Estudios de estabilidad del captopril en solución*

superiores a 4, la proporción de captopril degradado aumenta al aumentar el pH. La degradación del captopril, en las soluciones preparadas a pH 5, es mayor a la que se observa para el pH 4.

Por tanto, si no se modifica el pH de la solución, es decir, se mantiene en pH 3 conseguimos que la fórmula se mantenga estable durante 30 días. Por ello no es aconsejable adicionar citrato sódico u otra sustancia para modificar el pH a valores diferentes, ya que no se observa mejoría en su estabilidad.

Lee y Notari<sup>88</sup>, indican que el producto de degradación, captopril disulfuro, es el predominante en un rango de pH comprendido entre 6,6 y 8. Nosotros no llegamos a preparar soluciones a pH superiores a 5, por considerar que los resultados a pH 5 ya confirmaban que no se conseguía una mejora en cuanto a la estabilidad de la preparación al modificar el pH de la solución. En nuestro estudio observamos que transcurridos 30 días tanto a pH 4 como a pH 5 predomina la reacción de degradación del captopril disulfuro sobre su reacción de formación.

---

<sup>88</sup> Lee TY, Notari RE. Kinetics and mechanism of captopril oxidation in aqueous solution under controlled oxygen partial pressure. *Pharm Res.* 4: 98 - 103. (1987).

## **CAPÍTULO CUARTO**

### **2.5. ESTUDIO MICROBIOLÓGICO**

Consideramos que es necesario realizar un estudio microbiológico y determinar el recuento de gérmenes aerobios viables totales en las muestras, siguiendo el método de la placa marcado en la RFE<sup>105</sup> de acuerdo con la categoría 3: Preparaciones para administración oral y rectal, presenta un límite de “no más de  $10^3$  bacterias aerobias y no más de  $10^2$  hongos por ml”. Con este estudio queremos valorar las condiciones de conservación más idóneas.

Las muestras preparadas con agua procedente de la red, conservadas en estufa a 25° C y en nevera a 4° C, presentaron un alto grado de contaminación, con un resultado de incontables UFC/ml.

Para el resto de las muestras en las que se emplea agua envasada o agua purificada y hervida o solución de EDTA disódico en agua purificada y hervida, se observa:

La presencia de un número poco significativo de UFC en las muestras conservadas en estufa a 25° C de temperatura.

En las muestras mantenidas en nevera a 4° C no se observa ninguna UFC.

Estos datos nos indica que estas tres aguas, la envasada, la purificada y hervida; y la solución de EDTA disódico en agua purificada y hervida, cumplen el nivel guía orientativo de calidad para las aguas destinadas a consumo humano.

Debido a que las muestras conservadas a 4° C no presentan crecimiento de microorganismos, se considera que esta es la condición más idónea para su conservación.

A partir de este momento el resto de los análisis se mantienen en estas condiciones.

---

<sup>105</sup> Real Farmacopea Española. Segunda Edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 454. (2002).



## **DISCUSIÓN FINAL**

### **2.6. VEHÍCULO**

Empleamos agua purificada para evitar los iones metálicos presentes en ella, que pueden catalizar la reacción de degradación del captopril.

El agua empleada se hierve para evitar la oxidación del captopril, puesto que en el proceso de hervido se consigue disminuir la concentración de oxígeno disuelto en la misma.

### **2.7. TEMPERATURA**

Las muestras se deben conservar en nevera a 4° C, puesto que en estas condiciones no presentan crecimiento bacteriano y las preparaciones permanecen estables durante más tiempo.

### **2.8. ANTIOXIDANTES**

La adición de los antioxidantes estudiados se realiza con la intención de evitar la oxidación del captopril. En contra de lo que cabría esperar el empleo de antioxidantes no mejora la estabilidad de nuestras soluciones de captopril, por tanto, no se recomienda el empleo de ninguno de los antioxidantes empleados.

### **2.9. pH**

Al disolver el captopril en el agua desionizada purificada se obtiene una solución con pH 3, más estable que las fórmulas con captopril a las que se les modificó el pH. Por tanto, modificar el pH no mejora los resultados de estabilidad de la preparación. Si no se

modifica el pH de la solución y se mantienen a pH 3, conseguimos que la fórmula tenga un periodo de caducidad más alto.

#### **PROPUESTA GALÉNICA PARA EL CAPTOPRIL. CONCLUSIÓN FINAL**

La fórmula resulta ser más estable cuando se emplea como vehículo únicamente el agua purificada y hervida.

Si a la preparación no se le adiciona ningún tipo de antioxidante o regulador de pH y se conserva en nevera a 4° C, la caducidad es de 30 días.

*Estudios de estabilidad del captopril en solución*

## ***CONCLUSIONES FINALES***



## **CONCLUSIONES FINALES**

1. Las soluciones de metadona, han demostrado una buena estabilidad química en las condiciones de temperatura de 4° C, 25° C y 40° C, así como una buena estabilidad microbiológica a 4° C y a 25° C.
2. Se realizan estudios de estabilidad de las soluciones de metadona preparadas con agua de la red, agua envasada y agua purificada y hervida, envasadas en frascos de plástico traslúcido y en cristal topacio, conservadas a 4° C, 25° C y 40° C. Tras su posterior análisis, se propone que las soluciones de metadona, en agua purificada y envasada en frasco de cristal topacio, presenten una caducidad de 90 días, conservadas tanto a 4° C (nevera) como a 25° C (temperatura ambiente).
3. La estabilidad del captopril, se estudia preparando soluciones con agua de la red, agua envasada y agua purificada y hervida, se observa que las soluciones elaboradas con agua purificada y hervida fueron las más estables.
4. Las soluciones de captopril, se almacenaron a 4° C y a 25° C. Los resultados muestran que la solución conservada en nevera a 4° C, fue la más estable.
5. El empleo de agentes quelantes como EDTA disódico, para evitar la presencia de iones metálicos en las soluciones de captopril, no mejoran de forma apreciable su estabilidad.
6. La adición de antioxidantes como ácido ascórbico, metabisulfito sódico, ascorbato sódico o jarabe simple, en las soluciones preparadas con agua purificada y hervida y conservadas a 4° C, no consigue una mejora en la estabilidad de las soluciones de captopril.
7. Las soluciones de captopril a las que se le modifica el pH, con la adición de citrato sódico en diferentes proporciones, para conseguir soluciones de pH 4 y 5,

preparadas con agua purificada y hervida y conservadas a 4° C, no mejora la estabilidad comparándolas con las soluciones a pH 3 (sin adición de citrato sódico).

8. Se realiza un estudio microbiológico de las muestras elaboradas con agua de la red, agua envasada y agua purificada y hervida y conservadas a 4° C y 25° C. Las soluciones preparadas con agua de la red como vehículo, presentan un alto grado de contaminación, sin importar la temperatura de almacenamiento. Las soluciones preparadas con agua envasada o con agua purificada y hervida, conservadas a 25° C presentan un número de UFC / ml poco significativo, mientras que a 4° C no presentan crecimiento microbiano. Por ello, se aconseja la conservación en nevera durante todo el tratamiento.
9. Se propone que las soluciones de captopril, preparadas con agua purificada y hervida como único vehículo (sin la adición de ningún otro excipiente), envasadas en frascos traslúcidos de plástico y almacenados a 4° C, presenten una caducidad de 30 días.

## ***BIBLIOGRAFÍA***





## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Scott C. C. Chen K. K. J. Pharmacol. Exp. Therap. 87: 63 – 71 (1946).
2. Grupo Igea y colaboradores. Contextos, sujetos y drogas. Un manual sobre drogodependencias. 1ª Ed. Pla d'acció sobre Drogas de Barcelona. Fundació de ajuda contra la drogadicció. Madrid. (2000).
3. Ley 25 / 1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE núm. 306, de 22 de diciembre de 1990.
4. Real Decreto 175 / 2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. BOE, núm. 65, de 16 de marzo de 2001.
5. Real Decreto 1910 / 1984, de 26 de septiembre, de receta médica. BOE, núm. 259, de 29 de octubre de 1984.
6. Programa de reducción de daños y riesgos en oficinas de farmacia. Protocolo de colaboración Agencia Antidroga y Colegio de Farmacéuticos. Madrid. (2002).
7. Mark W. Parrino. Manual de tratamiento con metadona. Ed. (versión en castellano). Grup Igia. Barcelona. (1997).
8. Catálogo de Especialidades farmacéuticas 2003. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid. 2011 - 2013. (2003).
9. Castaño M. T., Ruiz L. Y Vidal J. L. Monografías Farmacéuticas. 1ª Ed. Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Provincia de Alicante. Alicante. 660 - 662. (1998).

## ***Bibliografía***

10. Gerald k. Mc Evoy, Pharm D. AHFS Drugs Information 2002. Published by American Society of Health-System Pharmacists. American Hospital Formulary Service. Wisconsin. 2063 – 2066. (2002).
11. Baño M. D., Guillén J. L., López M. L. y colaboradores. La huella de la metadona. Niveles plasmáticos. Un instrumento clínico para mejorar tratamientos. Ed. Gráficas Delos S. L. Comunidad de Madrid. Agencia Antidroga. Madrid. (1998).
12. Martindale The complete drug reference. Thirty-second edition. Parfitt K. Royal Pharmaceutical Society. London. England. 53 –55. (1999).
13. Klaus Florey. Analytical Profiles of Drug Substances. Metadona. Nueva York. (EE.UU.) 366 – 439. (1982).
14. Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids and post-mortem material. 2ª ed. The Pharmaceutical Press. 742 – 743. (1986).
15. Cabrera R., del Río P. A., torrecilla J. M., Fuentes J. C., palacios F. A., Agudo J., Ballesteros S., Lora C., Sandro M., Manual de Drogodependencias. Ed Cabrera, Torrecillas. Comunidad de Madrid. Agencia Antidroga. Madrid (2001).
16. Joseph H, Stancliff S, Langrod J. Methadone maintenance treatment (MMT): a review of historical and clinical issues. Mt Sinai J. Med. 67 (5 – 6): 347 – 364. (2000).
17. Hartel D. M., Schoenbaum E.E. Methadone treatment protects against HIV infection: Two decades of experience in the Bronx, New York City. Public Health Rep 113 (suppl 1): 107 – 115. (1998).

18. D'Aunno T. Folz-Murphy N., Lin X. Changes in methadone treatment practices: Results from a panel study. *Am. J. Drug Alcohol Abuse*. 25 (4): 681 – 699. (1999).
19. Leavitt S. B., Shinderman M., Maxwell S., et al. When “enough” is not enough: New perspectives on optimal methadone maintenance dose. *Mt Sinai J. Med*. 67: 404 – 411. (2000).
20. Jaffe J. H. Drogadicción y abuso de drogas. Bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman and Gilman editores. Madrid. Ed. Panamericana. 513 – 560. (1990).
21. Mcevoy G. K. AHFS Drugs information 90. American Hospital formulary Service. Bethesda American Society of Hospital Pharmacist Inc. (1990).
22. Salsitz E. A., Joseph H., Frank B. Et al. Methadone Medical Maintenance (MMM): Treating chronic opioid dependence in private medical practice—a summary report. *Mt Sinai J. Med*. 67: 388 – 397. (2000).
23. Tong T. G., Pond S. M., Kreek M. J., Jaffery N. F., Benowitz N. L. Phenytoin-induced methadone withdrawal. *Ann Intern Med*. 94: 349 – 351. (1981).
24. Brees M. H., Berkow R. editores. El Manual Merck de diagnóstico y tratamiento. 10ª edición española. Madrid: Harcourt. Madrid. 1593, 2165, 1593, 2644, 1372, 1373. (1999).
25. Hutching D.E., Zmitrovich A., Church S., Malowany D. Methadone during pregnancy: The search for a valid animal model. *Ann Ist Super Sanita*. 29 (3): 439 – 444. (1993).

## ***Bibliografia***

26. Rosen T. S., Johnson H. L. Children of methadone-maintained mothers: follow-up to 18 months of age. *J. Pediatr* 101: 192 – 196. (1982).
27. McCarthy J.J., Posey B.L. Methadone levels in human milk. *J. Human Lact.* 16 (2): 115 – 120. (2000).
28. Kandall S.R., Doberczak T.M., Jantunen M., Stein J. The methadone-maintained pregnancy. *Clin Perinatol.* 26 (1): 173 – 183. (1999).
29. Ball J.C., Lange R.W., Myers C.P., and Friedman S.R. Reducing the risk of AIDS through methadone maintenance treatment. *Journal of Health and Social Behavior.* 29: 214 –226. (1988).
30. Dole V.P., Myswader M, and Kreek M.J. Narcotic blockade. *Archives of Internal Medicine.* 118: 304 – 309. (1966).
31. Dole V.P., Implications of methadone maintenance for theories of narcotic addiction. *J. Am. Med. Association.* 260: 3025 – 3026. (1988).
32. Isbell H., Vogel V.H. The addiction liability of methadone (amidone, dolphine, 10820) and its use in the treatment of the morphine abstinence syndrome. *Am. J. Psych.* 195: 909 – 914. (1949).
33. Joseph H., and Appel P. Alcoholism and methadone treatment: Consequences for the patient and the program. *Am. J. Drugs and Alcohol Issues.* II (1,2): 37 –53. (1985).
34. State Methadone Treatment Guidelines. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Substance Abuse Treatment. Rockville, M.D. (1993).

35. Brog L, Broe D.M., Ho A., Kreek M.J. Cocaine abuse sharply reduced in effective methadone maintenance program. *J. Addict Dis.* 18 (4): 63 – 75. (1999).
36. Real Decreto 75/1990, de 19 de enero, por el que se regulan los tratamientos con opiáceos de personal dependientes de los mismos. BOE núm.20 de 23 de enero de 1990.
37. Orden Ministerial de 25 de abril, por la que se regulan las recetas y los requisitos especiales para la prescripción y dispensación de los estupefacientes para uso humano. BOE núm. 105 de 3 de mayo de 1994.
38. Real Decreto 5/1996, de 15 de enero, sobre modificación del Real Decreto 75/1990, de 19 de enero, por el que se regulan los tratamientos con opiáceos de personas dependientes de los mismos y de ampliación de su anexo. BOE núm. 44, de 20 de febrero de 1996.
39. Valdivia J.F., Khattak S. Effects of LAAM and methadone utilization in an opiate replacement clinic. *Mt Sinai J. Med.* 67: 398 – 403. (2000).
40. Budavari S, ed. “The Merck Index”. 12 ed. Rahway (USA). Ed. Merck & CO. 1062 – 1063. (1990).
41. Metadona clorhidrato. Ficha técnica. Laboratorios Roxane. Columbus. U.S.A. 1- 3. (1998).
42. U.S.P. 26, N. F. 21. United States Pharmacopeial convention. Inc, Rockville, M. D; 1175 - 1177. (2003).

## ***Bibliografía***

43. B. P. British Pharmacopoeia. Ed. The Stationery Office. London. 867 – 869. (1998).
44. Real Farmacopea española. Segunda Edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 1891 - 1892. (2002).
45. Llopis M. J., Baixauli V. Formulario Básico de Medicamentos Magistrales. Distribuciones El Cid. Valencia. 344 – 346. (2001).
46. Marshall, P. B., Brit. J. Pharmacol., 10, 270 (1955).
47. Beckett, A. H., J. Pharm. Pharmacol., 8, 848 (1956).
48. Fernández A., Domínguez M., Méndez M., Ocampo M. T., García R. Formulación Magistral de Medicamentos. 2ª Ed. Colexio Oficial de Farmacéuticos da Provincia de Pontevedra. 85 – 86 y 130 –132. (2003).
49. Álvarez M. V., Molina M. A., Escrivá A. M. y otros. Manual de Fórmulas Magistrales y Normalizadas. Palma de Mallorca: ed. Servicio de Farmacia Hospitalaria Son Dureta. 141 (1993).
50. USP DI. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. 14ª ed., (versión en castellano). Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 167 – 178. (1995).
51. Roca M., Soy D., Deulofeu R., Del Cacho E., Codina C., Ribas J., Solución oral de metadona. Estudio de estabilidad y condiciones de conservación en períodos superiores a 30 días. Farm Hosp. 21 (Esp Congr). 23 – 24 (1997).

52. Lauriault G., LeBelle M.J., Lodge B. A. y Savard C. Stability of methadone in four vehicles for oral administration. *American Journal of Hospital Pharmacy*. 48:1252 - 1256. (1991).
53. Ching m. S. Stead Ch. K. Shilson A. D. Stability of Methadone Mixture with Methyl Hydroxybenzoate as a Preservative. *Australia journal Hospital Pharmacy*. 19:159 - 61. (1989).
54. Denson D.D., Crews J. C., Grummich K. W., Stirm E. J. y Sue C. A. Stability of methadone hydrochloride in 0,9 % sodium chloride injection in single-dose plastic containers. *American Journal of Hospital Pharmacy*. 48: 515 - 7. (1991).
55. Real Farmacopea Española. Segunda Edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 275 – 277. (2002).
56. Real Farmacopea española. Segunda Edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 454. (2002).
57. Ondetti, M. A., Willians, N. J., Sabo, E. F., Pluscec, J., Weaver, E. R.; and Kocy, O., *Biochemistry*, 10, 4033 (1971).
58. Gavras, H., Brunner, H. R., Larga, J. H., Sealey, J. E. Gavras, I., and Vukovich, R.A., *New Eng. J. Med.*, 291, 817 (1974).
59. Pratt. W. B., Taylor P. *Principles of Drug Actino. The basis of Pharmacology*. 3<sup>a</sup> Ed. New York., 38 (1990).
60. Cushman, D. W., and Cheung, H. S., *Biochem. Pharmac.*, 20, 1637 (1971).



## ***Bibliografía***

61. Byers, L. D. and Wolfwunden, r., *Biochem.*, 12, 2070 (1973).
62. Cushman, D. W., Cheung, H. S., Sabo, E. F. and Ondetti, M. A., *Biochemistry*, 16, 5484 (1977).
63. Rubin, B., Laffan, R. J. Kotler, D. G., O'Keefe, E. H., DeMaio, D. A., and Goldberg, M. E., *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 204, 271 (1978).
64. Cushman, D. W., Pluscec, J., Williams, N. J. Weaver, E. R., Sabo, E. F., Kocy, O., Chueng, H. S., and Ondetti, M. A., *Experientia*, 29, 1031 (1973).
65. Ondetti, M. A., Rubin, B., and Cushman, D. W., *Science*, 196, 441 (1977).
66. New Drug Application No. 18-343 Submitted by E. R. Squibb & Sons Inc., Approved April 6, (1981).
67. Levine, T. B., Franciosa, J. A., Cohn, J. N., *Circulation*, 62, 35 (1980).
68. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2003. Consejo General de Colegios Oficiales de farmacéuticos. Madrid. 824 - 826. (2003).
69. Capoten<sup>®</sup>. Captopril comprimidos. Ficha técnica. Bristol-myers Squibb Company. New Jersey. U.S.A. 1- 4. (1996).
70. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. 14 edición (2<sup>a</sup> en español) USPDI. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1321-1325. (1995).
71. Captopril Cinfa<sup>®</sup> E. F. G. Ficha Técnica. Navarra. España. 1-12. (1998).

72. Brees M. H., Berkow R. editores. El Manual Merck de diagnóstico y tratamiento. 10ª edición española. Madrid: Harcourt. Madrid. 130, 168, 176, 1647. (1999).
73. Duchin, K. L. , McKinstry D. N., Cohen A. I. and Migdalof B. H. Pharmacokinetics of Captopril in Healthy subjects and in Patients with Cardiovascular Diseases. Clinical Pharmacokinetics 14: 241-259 (1988).
74. Martindale The complete drug reference. Thirty-second edition. Parfitt K. Royal Pharmaceutical Society. London. England. 836-837. (1999).
75. Swarbrick J., Boylan J. C., Dakker M. Enciclopedia of pharmaceutical technology. New York. Vol. IV, 367 (1991).
76. Castaño M. T., Ruiz L. Y Vidal J. L. Monografías Farmacéuticas. 1ª Ed. Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Provincia de Alicante. Alicante. 214-215. (1998).
77. Budavari S, ed. "The Merck Index". 12 ed. Rahway (USA). Ed. Merck & CO. 297. (1990).
78. Index Nominum International Drug Dictionary 1990-1991. Ed Swiss Pharmaceutical Society. 195 (1990).
79. U.S.P. 26, N. F. 21. United States Pharmacopeial convention. Inc, Rockville, M. D; 319 - 321. (2003).
80. Real Farmacopea Española. Segunda Edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 909 - 910. (2002).

## ***Bibliografía***

81. Klaus Florey. Analytical Profiles of Drug Substances. Captopril. Nueva York (EE.UU.) 79-137. (1982).
82. Oruezábal M. L. Y otros. Formulario Magistral. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Murcia. Murcia. 194-195. (1997).
83. B. P. British Pharmacopoeia. Ed. The Stationery Office. London. 239-240. (1998).
84. Benesch, R. And Benesch, r. J. Am. Chem. Soc., 77, 5877. (1955).
85. Lund W, Cowe H. J. Stability of dry power formulations. Pharm J. 237: 179-180. (1986).
86. Takemoto C. K., Chu S. A., Cheng M. H., Corpuz R. P. stability of captopril in powder papers under three storage conditions. Am J. Hosp Pharm. 47: 1799-1801. (1990).
87. Pramdar Y., Das Gupta V., Vetea C. Stability of Captopril in some aqueous systems. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 17: 185-189. (1992).
88. Lee T. Y., Notari R. E. Kinetics and mechanism of captopril oxidation in aqueous solution under controlled oxygen partial pressure. Pharm Res. 4 (2): 98-103. (1987).
89. Gelman C. R., rumack B. H., Hutchison T. A. editores: Captopril. Drug evaluation Monographs. Drudex<sup>®</sup> System. Micromedex Inc. Englewood, colorado. Vol. 99, expira 31-3-1999.
90. Timmins P, Jackson IM, Wang YJ. Factors affecting stability in aqueous solution. Int J Pharm. 11:329-336. (1982).

91. Hanaki, A. y Kamide, H., Chem Pharm. Bull., 26. 325. (1978).
92. Michelle Y. F. Lye, Kah L. Yow, Lee Y. Lim, Sui Y. Chan, Eli Chan, Paul C. Ho. Effects of ingredients on stability of captopril in extemporaneously prepared oral liquids. Am J Health-Syst Pharm. 54:2483-2487. (1997).
93. Chan DS, Sato AK, Claybaugh J. R. Degradation of captopril in solutions compounded from tablets and standard powder. Am J Hosp Pharm. 51: 1205-1207. (1994).
94. Connors K. A., Amido G. L., Stella V. J., Chemical Stability of Pharmaceuticals 2<sup>a</sup> ed. Nueva York: John Wiley and Sons. (1986).
95. Sam B. W. J., Ho P. C. Stability of captopril in invert sugar solution. J. Clin. Pharm. Ther. 23: 451-456. (1998).
96. Miethe G., Surmann J. P. Determination of molecular sulphur in sodium thiosulphate injection solutions by high performance liquid chromatography. Pharmazie. 56: 542-547. (2001).
97. Trissel's. Stability of Compounded Formulations. American Pharmaceutical Association. Washington, D. C. EE.UU. 35-38. (1996).
98. B. P. British Pharmacopoeia. Ed. The Stationary Office. London. 1537. (1998).
99. Quanyun A. Xu, Lawrence A. Trissel. Stability Indicating HPLC Methods for drugs analysis. American Pharmaceutical Association. Washington. 52 – 54. (1999).

## ***Bibliografía***

100. Loyd V. Allen, Jr., Martin A. Erickson III. Stability of baclofen, captopril, diltiazem hydrochloride, dipyridamole, and flecainide acetate in extemporaneously compounded oral liquids. *Am J. Health Syst Pharm.* 53: 2179 - 2184. (1996).
101. Pereira CM, Tam YK. Stability of captopril in tap water. *Am J Hosp Pharm.* 49: 612 - 615. (1992).
102. Anaizi NH, Swenson C. Instability of aqueous captopril solutions. *Am J Hosp Pharm.* 50: 486 - 488. (1993).
103. Nahata MC, Morosco RS, Hipple TF. Stability of captopril in three liquid dosage forms. *Am J Hosp Pharm.* 51: 95 - 96. (1994).
104. Nahata M. C., Morosco R. S., Hipple T. F. Stability of captopril in liquid containing ascorbic acid or sodium ascorbate. *Am J Hosp Pharm.* 51: 1707 - 1708. (1994).
105. Real Farmacopea Española. Segunda Edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 454. (2002).