

JARABE DE MIDAZOLAM: ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE UNA SOLUCION ORAL PARA USO HOSPITALARIO

Ruiz Caldes, M. J., *Farmacéutica Residente I*; San Martín Ciges, E., *Farmacéutico Residente I de Radiofarmacia*; Ezquer Borrás, J., *Farmacéutico, Jefe de Unidad*; Rodilla Calvelo, F., *Farmacéutico Residente III, Doctor en Farmacia*; Ferriols Lisart, F., *Farmacéutico Residente II*.

Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Palabras clave:

Midazolam clorhidrato. Estabilidad. HPLC.

Resumen:

Se realiza durante un período de sesenta días un estudio de estabilidad de una solución de clorhidrato de midazolam en jarabe simple a la concentración de 2,5 mg/ml que denominamos jarabe de midazolam, considerando los factores que pueden influir en la conservación del producto en el medio hospitalario, como la temperatura (ambiente, 25° C; refrigeración, +2°-+8° C; congelación, -15° C), el material de envase (vidrio, plástico) y la exposición de éste a la luz (transparente, topacio).

A partir de una solución inicial, partes alícuotas de ésta fueron almacenadas en distintas condiciones para posteriormente ser analizadas, visualmente y por HPLC, los días 0, 3, 7, 10, 15, 21, 30, 40, 50 y 60 posteriores a la preparación. Posteriormente se observó que todas ellas carecieron de signos de crecimiento microbiano, cambios de aspecto, color, turbidez, olor, etc., manteniendo en todos los casos una concentración que no difería en ± 10 por 100 de la concentración inicial de clorhidrato de midazolam, lo que nos lleva a concluir que el jarabe de midazolam de concentración 2,5 mg/ml es estable durante sesenta días en las condiciones de ensayo estudiadas.

Key words:

Midazolam chlorhydrate. Stability. HPLC.

Summary:

We have studied for a period of sixty days the stability of a solution of midazolam hydrochloride in simple syrup (2.5 mg/l), known as midazolam syrup,

having in mind the factors that could influence in the conservation of this product in the hospital environment, p.e: temperature (ambient, 25° C; refrigeration, +2°-+8° C; freezing, -15° C), material of the container (glass, plastic) and the exposure to the light (translucent or opaque container).

Aliquot parts from an initial solution were stored at different conditions and subsequently analyzed by visual inspection and by HPLC, at the days 0, 3, 7, 10, 15, 21, 30, 40, 50 and 60 following the preparation of the samples.

Later on, it was observed that all the samples showed no bacterial growth, change of appearance, color, turbidness, odor, etc., and that their concentrations did not differ from the initial concentration of midazolam hydrochloride in more than ± 10 %. All these facts lead to conclude that midazolam syrup, at the concentration of 2.5 mg/ml, is stable for sixty days at the studied assay conditions.

Farm Hosp 1995; 19: 41-44

INTRODUCCION

El midazolam es una 1-4-benzodiazepina hidrosoluble que se caracteriza por tener unos rápidos efectos ansiolíticos e hipnóticos y unos mínimos efectos depresores cardiovasculares y respiratorios a dosis terapéuticas (1) que han llevado a su utilización a nivel de la población adulta e infantil por su efecto sedante y preanestésico (2, 3). Así pues, su uso está indicado para la sedación previa a determinadas pruebas radiodiagnósticas, para la inducción y mantenimiento de la anestesia y a menudo como un suplemento durante la anestesia local o regional para conseguir una sedación consciente. A causa de su corta duración de acción, es también con frecuencia utilizada en perfusión intravenosa continua para proveer un largo período de sedación en las unidades de cuidados intensivos.

Correspondencia: María José Ruiz Caldes. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario. Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia.

Fecha de recepción: 22-9-1994.

Tabla 1. Distribución esquemática de las distintas alícuotas obtenidas de jarabe de midazolam, objeto del presente estudio, en función de los distintos factores considerados de temperatura, material de envase y exposición de éste a la luz

N.º de alícuotas	Temperatura (°C)			Exposición a la luz		Material de envase	
	Ambiente (25° C)	Refrigeración (+2°-8° C)	Congelación (-15° C)	Transparente	Topacio	Vidrio neutro	Plástico (PE)*
10	Sí	—	—	Sí	—	Sí	—
10	Sí	—	—	Sí	—	—	Sí
10	Sí	—	—	—	Sí	Sí	—
10	Sí	—	—	—	Sí	—	Sí
10	—	Sí	—	Sí	—	Sí	—
10	—	Sí	—	Sí	—	—	Sí
10	—	Sí	—	—	Sí	Sí	—
10	—	Sí	—	—	Sí	—	Sí
10	—	—	Sí	Sí	—	Sí	—
10	—	—	Sí	Sí	—	—	Sí
10	—	—	Sí	—	Sí	Sí	—
10	—	—	Sí	—	Sí	—	Sí

*PE: Polietileno.

Sin embargo, las rutas convencionales de administración —inyección intramuscular o intravenosa— se han asociado a menudo con fenómenos de ansiedad e incomodidad por parte del paciente, especialmente en la población pediátrica, que han llevado a los especialistas clínicos a plantearse nuevas formas de administración. De hecho, existen diversos estudios sobre la administración oral de midazolam en pacientes pediátricos y adultos (4, 5, 6, 7) que la consideran como alternativa interesante a la administración parenteral.

El midazolam, en su forma de clorhidrato, es extremadamente amargo, por tanto, los diversos estudios que se han llevado a cabo sobre su administración oral han tenido que elaborar diversas combinaciones para hacer el medicamento más apetecible para los niños, así pues se ha administrado mezclado con jarabe de diversos sabores (8, 9), con zumo de frutas (10), etc. Sin embargo, la información publicada acerca de estas preparaciones líquidas orales es deficiente, tanto en el modo de elaboración como en la estabilidad de las mismas.

Este estudio se planteó con el fin de determinar la estabilidad de una solución oral de 2,5 mg/ml de clorhidrato de midazolam en jarabe simple, que denominamos jarabe de midazolam, utilizada en el hospital a dosis de 0,5 mg/kg como medicación hipnótica y sedante a nivel de la población infantil y también con el objetivo de estandarizar la preparación, de forma que el proceso de elaboración fuera más económico y seguro.

MÉTODOS

Preparación de las muestras

Inicialmente se prepara una solución de 60 ml de jarabe de midazolam a partir de ampollas parenterales co-

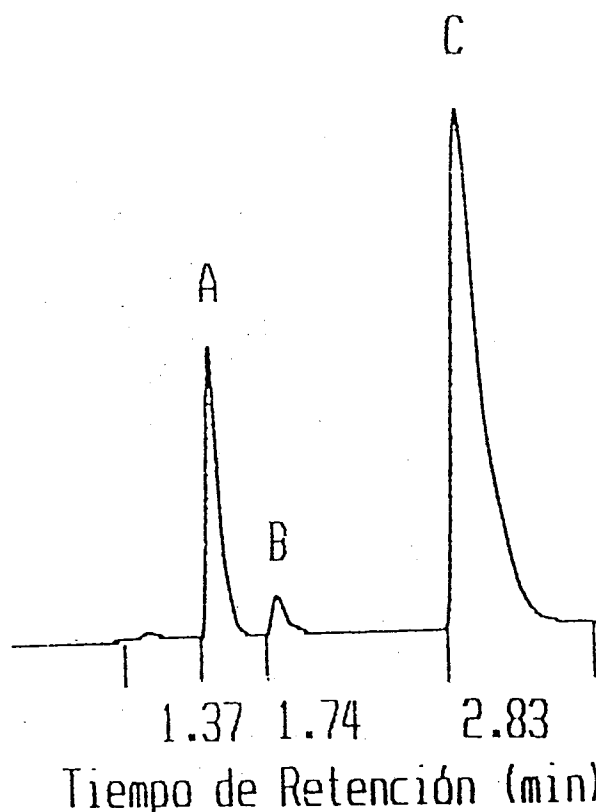


Figura 1.—Cromatograma de una de las alícuotas de jarabe de midazolam, objeto de este estudio, que ha sido inyectada en el sistema cromatográfico. El pico A corresponde al jarabe simple, el B al alcohol bencílico y el C al clorhidrato de midazolam con sus correspondientes tiempos de retención.

merciales de clorhidrato de midazolam (Dormicum®, Lab. Hoffmann-La Roche, Suiza, lote H 16) y de jarabe simple (elaborado según la fórmula modificada de la Farmacopea Europea IX edición, con la adición de conservantes tipo nipagín 0,1 por 100 y nipasol 0,02 por 100) en proporción 1:1, obteniendo de este modo una solución que contiene 2,5 mg/ml de midazolam en su forma de clorhidrato. Esta solución se divide en una serie de alícuotas de 0,5 ml que se envasan y almacenan considerando todas las combinaciones de los factores ya mencionados (Tabla 1). Para ello se utilizan envases de 2 ml de capacidad, transparentes a la luz y topacio, de vidrio neutro y de plástico (polietileno), de los cuales unos se dejan a temperatura ambiente (25° C), otros en refrigerador a +2°-8° C y los últimos en congelador a -15° C.

Esta preparación se considera estable si la concentración final de clorhidrato de midazolam está comprendida entre el ± 10 por 100 de la concentración inicial analizada.

Análisis de midazolam

La técnica elegida para la valoración analítica de las muestras es la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) debido a su elevada sensibilidad y a que permite una separación selectiva de los compuestos ensa-

Tabla 2. Concentración de clorhidrato de midazolam remanente referida a cada uno de los días de ensayo y en cada una de las condiciones estudiadas de temperatura, material de envase y exposición de éste a la luz. Los valores hacen referencia al valor medio \pm SD de cuatro determinaciones

Exposición a la luz	Temperatura (°C)						Día de ensayo
	Ambiente (25°)		Refrigeración (+2°-8° C)		Congelación (-15° C)		
Transparente	95,2 \pm 2,3	96,3 \pm 1,5	95,1 \pm 5,2	96,1 \pm 4,1	96,6 \pm 3,5	97,4 \pm 3,1	Día 0
Topacio	94,8 \pm 1,9	96,9 \pm 4,6	96,1 \pm 2,1	95,5 \pm 4,1	97,3 \pm 4,1	98,5 \pm 4,1	
Transparente	98,6 \pm 4,5	97,3 \pm 2,7	97,6 \pm 4,3	94,8 \pm 5,3	95,1 \pm 3,3	95,3 \pm 2,2	Día 3
Topacio	96,5 \pm 3,5	94,6 \pm 1,3	95,5 \pm 2,5	96,7 \pm 3,4	93,3 \pm 4,3	95,6 \pm 3,2	
Transparente	94,0 \pm 1,1	96,2 \pm 1,5	98,9 \pm 2,9	93,2 \pm 2,7	95,8 \pm 1,4	98,4 \pm 2,6	Día 7
Topacio	96,1 \pm 4,4	97,5 \pm 4,6	98,2 \pm 2,2	97,6 \pm 2,5	96,6 \pm 1,8	95,4 \pm 5,3	
Transparente	97,4 \pm 3,2	97,1 \pm 1,3	95,6 \pm 4,2	97,5 \pm 3,3	98,1 \pm 4,1	96,7 \pm 2,8	Día 10
Topacio	95,8 \pm 1,3	93,4 \pm 2,8	98,2 \pm 2,9	94,9 \pm 3,9	95,1 \pm 5,1	94,9 \pm 4,1	
Transparente	98,1 \pm 5,4	96,7 \pm 5,1	94,2 \pm 2,5	96,8 \pm 2,7	95,7 \pm 1,9	94,8 \pm 2,9	Día 15
Topacio	94,4 \pm 4,6	94,9 \pm 3,5	97,3 \pm 3,2	93,9 \pm 1,8	98,4 \pm 5,0	95,3 \pm 4,9	
Transparente	95,6 \pm 1,3	95,3 \pm 2,8	96,1 \pm 1,4	98,6 \pm 3,5	94,9 \pm 4,1	93,9 \pm 1,1	Día 21
Topacio	96,7 \pm 2,4	97,5 \pm 3,2	94,7 \pm 3,6	96,8 \pm 4,0	96,5 \pm 4,2	95,2 \pm 1,5	
Transparente	97,1 \pm 5,6	96,4 \pm 2,6	96,2 \pm 3,1	95,9 \pm 2,9	98,1 \pm 1,5	93,2 \pm 2,9	Día 30
Topacio	98,3 \pm 2,1	94,7 \pm 3,7	96,5 \pm 1,6	95,3 \pm 1,4	93,4 \pm 2,8	98,5 \pm 5,0	
Transparente	97,7 \pm 5,3	96,2 \pm 2,6	95,4 \pm 4,0	98,4 \pm 3,6	96,2 \pm 2,5	96,7 \pm 3,3	Día 40
Topacio	95,8 \pm 5,7	97,3 \pm 4,8	94,1 \pm 1,5	96,6 \pm 2,7	95,3 \pm 2,2	96,9 \pm 5,1	
Transparente	96,9 \pm 1,8	96,4 \pm 4,6	94,3 \pm 2,4	95,4 \pm 2,9	97,1 \pm 3,7	98,0 \pm 4,0	Día 50
Topacio	94,5 \pm 3,2	94,6 \pm 2,5	97,5 \pm 3,8	96,9 \pm 1,7	96,3 \pm 5,0	98,1 \pm 2,9	
Transparente	96,6 \pm 1,1	91,8 \pm 2,5	96,3 \pm 4,6	97,9 \pm 3,9	95,2 \pm 2,5	97,1 \pm 3,0	Día 60
Topacio	95,1 \pm 1,3	93,3 \pm 1,1	94,7 \pm 3,9	93,1 \pm 4,0	96,3 \pm 2,7	95,5 \pm 3,3	
	Vidrio*	Plástico**	Vidrio*	Plástico**	Vidrio*	Plástico**	
Material de envase							

* Neutro. ** Polietileno.

yados. La longitud de onda utilizada es de 254 nm, por ser aquella en la que el clorhidrato de midazolam presenta un máximo de absorción.

El sistema cromatográfico está provisto de bomba cuaternaria programable modelo Waters 600E, que permite trabajar a flujo constante con mezclas de hasta cuatro eluyentes distintos: inyector modelo Rheodyne 7125-047, en el que se puede inyectar un volumen máximo de 200 μ l sin que se altere el flujo normal del eluyente; detector espectrofotométrico de absorbancia modelo Waters 484 de longitud variable, que cubre el espectro ultravioleta dentro del intervalo 190-600 nm con una sensibilidad de 0,001 AUFS; registrador-integrador modelo Waters 745/745B, que dibuja el cromatograma integrando los picos, fase estacionaria inversa constituida por una columna de acero inoxidable modelo Nova Pack de 150 mm de longitud y 3,9 mm de diámetro interno, cuyo relleno está formado por partículas de gel de sílice de 4 μ m y 60 Å de diámetro, con los grupos hidroxilo unidos a radicales orgánicos de 18 átomos de carbono, y por último, fase móvil, a flujo de 1 ml/min, constituida por un 60 por 100 de acetonitrilo y un 40 por 100 de solución de tampón fosfato regulada a pH 7,4, elaborada a partir de PO₄H₂K anhidro, PO₄HNa₂ anhidro y ClNa.

El volumen de inyección de las muestras es de 10 μ l,

previa dilución de las mismas con fase móvil en proporción 1:10.

Validación del ensayo

Para poder validar el ensayo se llevan a cabo una serie de estudios previos con muestras de jarabe de midazolam que se inyectan en el sistema cromatográfico, tal y como se ha descrito con anterioridad, aportando información sobre la precisión del método y del sistema, la especificidad del ensayo, la linealidad existente entre la relación concentración-respuesta del detector y el correspondiente límite de detección.

Para determinar la precisión del método se preparan un conjunto de cinco muestras de jarabe de midazolam de 0,5 ml y se inyectan por duplicado al sistema cromatográfico, obteniéndose un coeficiente de variación, expresados en términos de media/SD \times 100, del 0,53 por 100.

La precisión del sistema se determina preparando una muestra de 2 ml de jarabe de midazolam que se inyecta 10 veces al sistema, obteniéndose un coeficiente de variación del 0,74 por 100.

Para determinar la especificidad del ensayo, varias muestras de jarabe simple, clorhidrato de midazolam

(Dormicum®) y de jarabe de midazolam son preparadas e inyectadas en el sistema del HPLC independientemente, produciendo una serie de picos (figura 1), de forma que los tiempos de retención son 1,37 minutos para el jarabe simple, 1,74 minutos para el alcohol bencílico usado como excipiente en el Dormicum® y 2,83 minutos para el clorhidrato de midazolam.

La linealidad de la relación concentración-respuesta del detector se pone de manifiesto a través de un conjunto de muestras de diferentes concentraciones de clorhidrato de midazolam, que son preparadas e inyectadas al sistema cromatográfico, obteniéndose en todos los casos un valor de coeficiente de correlación mayor de 0,999.

Por último, también se determina el límite más bajo de detección del sistema cromatográfico por dilución de una alícuota de clorhidrato de midazolam y el correspondiente ajuste de sensibilidad del detector, obteniéndose un pico de 0,003 unidades de absorbancia para una cantidad de producto de 15 ng.

Curva de calibración

Una vez preparados los 60 ml de solución del jarabe de midazolam, ésta es dividida en 120 alícuotas. El análisis de las muestras se realiza los días 0, 3, 7, 10, 15, 21, 30, 40, 50 y 60 de ensayo, de forma que cada día es analizada una muestra de cada combinación. Además diariamente, durante los sesenta días de estudio, se observaron las muestras con el fin de detectar signos de crecimiento bacteriano o posibles cambios de aspecto, color, turbidez, olor, etc., que nos indicasen una posible alteración del producto.

El día 0 del ensayo también se prepara una recta de calibración a partir de una serie de muestras de jarabe de midazolam de forma que el rango de concentraciones de clorhidrato de midazolam se encuentre entre 50 y 200 por 100 de la concentración esperada de producto en las muestras del estudio, obteniéndose un coeficiente de correlación > 0,999, lo que demuestra la validez de la técnica de valoración en ese intervalo de concentraciones. La ecuación que mejor ajusta los datos es $y = 392,45x + 1,90$, siendo la que se utiliza para el cálculo de las concentraciones, a partir de los correspondientes valores de áreas de los cromatogramas, en los sucesivos días de estudio.

RESULTADOS Y COMENTARIO

Durante estos sesenta días de estudio el contenido de clorhidrato de midazolam en todos los grupos de ensayo estuvo comprendido entre el 90 y el 100 por 100 de la concentración inicial (Tabla 2). Además la inspección de cada una de las muestras en cada uno de los días de ensayo no demostró ningún signo de crecimiento microbiano ni cambios aparentes de aspecto, color, olor, turbidez, etc.

Como se puede deducir de los datos obtenidos, la solución oral de clorhidrato de midazolam en jarabe simple, denominada jarabe de midazolam, de 2,5 mg/ml, preparada en la sección de farmacotecnia del hospital

resultó estable analíticamente, en las condiciones de temperatura, exposición a la luz y material de envase estudiadas durante los sesenta días que ha durado el ensayo. Además durante ese período de tiempo no se ha apreciado en las muestras crecimiento bacteriano alguno ni cambios de aspecto, turbidez, color, olor, etc., que fueran indicativos de posibles alteraciones o degradaciones del producto. Además hay que hacer constar que tanto las ampollas comerciales de Dormicum® como el jarabe simple preparado en nuestra sección de farmacotecnia, y utilizados ambos como materias primas en la fabricación del jarabe de midazolam, contienen conservantes (alcohol bencílico al 1 por 100 en el caso del Dormicum®, nipagin al 0,1 por 100 y nipasol al 0,02 por 100 en el caso del jarabe simple), que como tales son incorporados a la nueva preparación objeto del presente estudio.

Así pues, este estudio de estabilidad aporta información sobre las características de conservación, en medio hospitalario, del clorhidrato de midazolam en jarabe simple, a una concentración de 2,5 mg/ml, para que pueda ser utilizado por vía oral como medicación hipnótica, sedante o preanestésica. Las secciones de farmacotecnia podrán dar una caducidad de sesenta días en cualquiera de las formas de elaboración y conservación estudiadas, eliminando la necesidad de preparar dosis individualizadas previas a su administración.

BIBLIOGRAFIA

1. Shafer A, White P F, Urquhart M L et al.: *Outpatient premedication: Use of midazolam and opioid analgesics*. *Anesthesiology* 1989; 71: 495-501.
2. Taylor M B, Vine P R y Hatch D J: *Intramuscular midazolam premedication in small children*. *Anaesthesia* 1986; 41: 21-6.
3. McEvoy G K (ed.): *AHFS drug information 1992. Midazolam hydrochloride*. American Society of Hospital Pharmacists. Bethesda, MD, 1992; 1345-51.
4. Raybould D y Bradshaw E G: *Premedication for day case surgery: A study of oral midazolam*. *Anaesthesia* 1987; 42: 591-5.
5. Payne K, Mattheyse F J, Liebenberg D et al.: *The pharmacokinetics of midazolam in pediatric patients*. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 267-72.
6. Anderson B J, Exarchos H, Lee K et al.: *Oral premedication in children: A comparison of chloral hydrate, diazepam, alprazolam, midazolam, and placebo for day surgery*. *Anaesth Intensive Care* 1990; 18: 185-93.
7. Feld L H, Negus J B y White P F: *Oral midazolam preanesthetic medication in pediatric outpatients*. *Anesthesiology* 1990; 73: 831-4.
8. Nicolson S C, Betts E K, Jobes D R et al.: *Comparison of oral and intramuscular preanesthetic medication for pediatric inpatient surgery*. *Anesthesiology* 1989; 71: 8-10.
9. Hennes H M, Wagner V, Bonadio W A et al.: *The effect of oral midazolam on anxiety of preschool children during laceration repair*. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 95-8.
10. Saarnivaara L, Lindgren L y Klemola U M: *Comparison of chloral hydrate and midazolam by mouth as premedicants in children undergoing otolaryngological surgery*. *Br J Anaesth* 1988; 61: 390-6.