

ESTABILIDAD DE LAS SOLUCIONES ORALES DE CLORHIDRATO DE METADONA AL 0,1% Y 0,5% EN SUERO FISIOLÓGICO

Soy, D., Licenciado en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria; **Roca, M.**, Doctor en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Especialista Senior; **Deulofeu, R.***, Doctor en Biología. Especialista Senior; **Montes, E.**, Licenciada en Farmacia. Residente Farmacia Hospitalaria; **Codina, C.**, Licenciado en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Consultor; **Ribas, J.**, Doctor en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Consultor Senior

Servicio de Farmacia. *Laboratorio de Bioquímica. Hospital Clínic de Barcelona.

Palabras clave:

Clorhidrato de metadona, solución oral, estabilidad, HPLC.

Resumen:

La solución oral de clorhidrato de metadona se utiliza principalmente en las situaciones de dolor agudo o crónico y en la terapia de desintoxicación y mantenimiento de sujetos adictos a drogas opiáceas.

En nuestro hospital, el número de pacientes que se controlan con solución oral de metadona es elevado. Para poder optimizar su fabricación y su almacenamiento, se estudió el efecto de la luz, el tipo de recipiente y la temperatura en dos soluciones orales de concentración: 0,1% y 0,5% preparadas en suero fisiológico 0,9%.

Se prepararon tres soluciones de cada concentración y se guardaron en distintas condiciones: protegidas o expuestas a la luz, en nevera (4 °C) o a temperatura ambiente (25 ± 3 °C). Los días 0, 7, 12, 19, 30, 40, 120 y 180 después de su preparación, se analizaron alíquotas de las dos soluciones por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC).

Se consideraron soluciones estables aquellas que mantuvieran el 90% de su concentración inicial.

Nuestros resultados mostraron que las soluciones de metadona al 0,1% y 0,5% en suero fisiológico

son estables en jeringas de polipropileno y en frascos de cloruro de polivinilo, independientemente de la temperatura, durante un período superior a los 180 días, si se protegen de la luz.

Key words:

Methadone chlorhydrate, oral solution, stability, high performance liquid chromatography.

Summary:

Oral solutions of methadone chlorhydrate are used mainly for acute or chronic pain and for detoxification therapy and maintenance in subjects addicted to opiate drugs. A large number of patients in our hospital are managed with oral methadone. To optimize the preparation and storage of these solutions, we studied the effects of light, type of container and temperature on two oral solutions (0.1% and 0.5%) in 0.9% sodium chloride. Three solutions of each concentration were prepared and stored under different conditions: protected from or exposed to light; under refrigeration (4 °C) or at room temperature (25 ± 3 °C). Aliquots of both concentrations were analyzed 0, 7, 12, 19, 30, 40, 120 and 180 days after preparation by high performance liquid chromatography (HPLC). Solutions that maintained 90% of their initial concentration were considered stable.

Our results showed that 0.1% and 0.5% solutions of methadone chlorhydrate in saline were stable for more than 180 days in polypropylene syringes and in polyvinyl chloride flasks regardless of temperature, if they were protected from exposure to light.

Correspondencia: Dolors Soy. Licenciado en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Especialista. Servicio de Farmacia. Hospital Clínic de Barcelona. Villarroel, 170. 08036 - Barcelona.

Los resultados preliminares de este estudio fueron presentados en el XLII Congreso de la SEFH. Santiago de Compostela, 1997.

Fecha de recepción: 02-04-98

INTRODUCCIÓN

La metadona, un narcótico difenilheptano, se ha utilizado durante muchos años en el tratamiento de la adicción a drogas opiáceas. Por otra parte, la metadona es un potente analgésico que puede ser utilizado en el control del dolor asociado a enfermedades neoplásicas y cirugías (1).

Aproximadamente un 90-92% de la dosis administrada por vía oral, se absorbe en el tracto gastrointestinal. Una de las ventajas del clorhidrato de metadona es que permite aumentar el intervalo de tiempo entre dosis ya que presenta una semivida de eliminación mayor a los otros narcóticos. Ello hace habitual su prescripción una o dos veces al día (2). Sin embargo, su administración repetida conlleva su acumulación en tejidos extravasculares con el consiguiente riesgo de desencadenar una intensa depresión respiratoria al redistribuirse lentamente al plasma (3).

En nuestro país, no se encuentra comercializada ninguna solución oral de metadona. La preparación de las soluciones orales como fórmula magistral permite una gran flexibilidad en la dosificación: dosis altas en las terapias de deshabitación y dosis menores para producir analgesia.

En nuestro hospital, la solución oral de clorhidrato de metadona se emplea de forma habitual para controlar el dolor de enfermos oncológicos ingresados o en régimen de hospital de día y como tratamiento de deshabitación de heroinómanos si precisan hospitalización por otros motivos.

Inicialmente, la solución oral de clorhidrato de metadona se preparaba en nuestro servicio a diario y se disponía en jeringas de polipropileno o en frascos topacio de cloruro de polivinilo. Debido al elevado número de enfermos controlados con dicha solución y para optimizar su preparación como fórmula magistral, se hizo necesario conocer el máximo tiempo en que la solución permanecía estable, y sus condiciones de conservación.

El objetivo de este estudio fue determinar la estabilidad de las soluciones de clorhidrato de metadona elaboradas en el Servicio de Farmacia del hospital, a las concentraciones normalmente utilizadas en este centro, para conocer cuánto tiempo puede guardarse un lote de preparación y cuáles son sus condiciones óptimas de conservación.

MÉTODO

Preparación de las soluciones de clorhidrato de metadona: A partir de polvo de clorhidrato de metadona (Lab. Dr. Esteve, S.A., Barcelona), se prepararon tres soluciones de cada concentración: 0,1% y 0,5%, en suero fisiológico al 0,9% (Lab. Fresenius-Mein).

Condiciones de almacenamiento: La solución al 0,1% fue envasada en jeringas de polipropileno para uso oral (5 mL 0,1% × 30 jeringas) y la de concentración 0,5% se almacenó en botes de cloruro de polivinil de color topacio (30 mL 0,5% × 20 botes). Las muestras de la solución al 0,1% envasadas en jeringas, se guardaron en distintas condiciones: 10 jeringas a temperatura ambiente (25 ± 3 °C) y sin protección de la luz, 10 jeringas protegidas de la luz y a temperatura ambiente (25 ± 3 °C) y 10 jeringas protegidas de la luz y en nevera (4 °C). Diez

frascos de la solución al 0,5% se guardaron a temperatura ambiente y los otros diez en nevera a 4 °C.

Para un estudio, se extraía 1 mL de una de las jeringas guardada a temperatura ambiente y protegida de la luz, 1 mL de una jeringa guardada a temperatura ambiente y sin protección de la luz y 1 mL de una jeringa guardada en nevera y protegida de la luz. Asimismo, se tomaba 1 mL de un frasco guardado a temperatura ambiente y de otro guardado en nevera.

El análisis se efectuó los días, 0, 7, 12, 19, 30, 40, 80, 120 y 180 después de la preparación.

Método de análisis: Se determinó el clorhidrato de metadona por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) según la técnica descrita por Lauriault y col. (4). El equipo cromatográfico utilizado fue un HP1100 (Hewlett-Packard, Barcelona) acoplado a un autoanalizador, una bomba cuaternaria, un detector espectrofotométrico ultravioleta-visible fijado a 220 nm de longitud de onda y un sistema informático para su control. El análisis se efectuó en fase reversa con una columna analítica C₁₈ (Hypersil, Hewlett-Packard), a temperatura ambiente y con una fase móvil: 40/60 (v/v) de fosfato potásico 0,05 M (ajustado a pH 6) y acetonitrilo, a un flujo de 1 mL/min (figura 1).

Previo análisis, las muestras se diluyeron hasta 30 µg/mL con la fase móvil y 10 µL de esta dilución se inyectaron en el sistema cromatográfico. Los días del análisis, se realizaba una recta de calibración de 10 µg/mL a 50 µg/mL de clorhidrato de metadona en suero fisiológico 0,9%.

El límite de detección fue de 1 µg/mL. Se comprobó la linealidad del método en el intervalo de concentraciones de 10-50 µg/mL ($r^2 = 0,994$). Los coeficientes de variación intra o interanálisis para concentraciones bajas y altas fueron respectivamente 1,0% - 4,5% y 1,1% - 3,2% (n = 10).

Se determinó el pH (pH meter CG840, Schott-Geräte GmbH), a distintos tiempos durante el período de estudio.

Se aceptaron como estables aquellas soluciones orales de metadona que mantenían el 90% de su concentración inicial, según se define en la literatura como tiempo de caducidad (5).

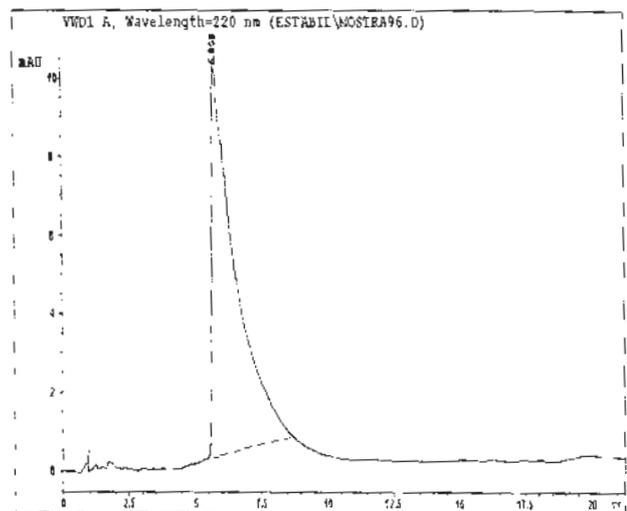


Figura 1.—Cromatograma de la solución oral de metadona preparada en suero salino 0,9%.

RESULTADOS

No se observaron cambios de las propiedades fisicoquímicas (color o precipitados) en ninguna de las muestras al realizar, previo al análisis cromatográfico, una inspección visual.

Las soluciones orales de clorhidrato de metadona se mantuvieron estables durante los primeros 30 días post-preparación, independientemente de las condiciones de conservación.

Se observa que las soluciones que se guardaron expuestas a la luz, perdieron un 10% de su concentración inicial después de 40 días de su preparación; pérdidas que aumentaron al 12%, 15% y 16% en los días 80, 120 y 180 respectivamente, después de su preparación.

Las soluciones guardadas protegidas de la luz, se mantuvieron estables durante los 180 días de estudio, independientemente de la temperatura. En este caso, los promedios de variación de las concentraciones fueron de 1,1% a temperatura ambiente y del 1% a 4 °C (tablas 1 y 2).

Los valores del pH (6) de las soluciones al 0,1% y 0,5% guardadas a temperatura ambiente y protegidas de la luz fueron los que se relacionan en la tabla 3.

Tabla 1. Concentraciones de la solución de clorhidrato de metadona de concentración 0,1% durante el período de estudio

Día	Sol. 0,1% TA + EL	Sol. 0,1% TA + PL	Sol. 0,1% N
0	28,3 ± 0,3	28,3 ± 0,3	28,3 ± 0,3
7	27,1 ± 0,4	27,3 ± 0,3	26,2 ± 0,4
12	29,6 ± 1,3	29,1 ± 1,2	27,0 ± 0,9
19	26,9 ± 0,4	29,3 ± 0,4	27,9 ± 0,4
30	26,5 ± 0,4	27,0 ± 0,5	27,6 ± 0,5
40	25,6 ± 0,4	30,9 ± 1,6	30,2 ± 1,2
80	25,0 ± 0,9	28,8 ± 0,5	28,5 ± 0,7
120	24,0 ± 1,1	27,4 ± 0,5	29,2 ± 1,1
180	23,9 ± 0,3	28,1 ± 1,1	29,0 ± 0,6

Unidades: µg/mL. TA + EL: temperatura ambiente + expuesto a la luz. TA + PL: temperatura ambiente + protegido de la luz. N: nevera.

Tabla 2. Concentraciones de la solución de clorhidrato de metadona de concentración 0,5% durante el período de estudio

Día	Sol. 0,5% TA + PL	Sol. 0,5% N
0	28,2 ± 0,3	28,2 ± 0,3
7	31,0 ± 1,3	31,0 ± 1,0
12	31,4 ± 0,6	32,4 ± 0,2
19	32,0 ± 0,6	30,0 ± 0,4
30	30,5 ± 0,4	32,3 ± 0,9
40	33,0 ± 0,5	31,1 ± 0,4
80	31,0 ± 0,4	30,5 ± 2,1
120	30,5 ± 1,0	31,4 ± 1,1
180	32,1 ± 1,9	30,8 ± 1,14

Unidades: µg/mL. TA + PL: temperatura ambiente + protegido de la luz. N: nevera.

Tabla 3. Valores del pH a distintos tiempos del estudio de las soluciones de clorhidrato de metadona al 0,1% y 0,5%

Días	0	12	19	30	40	180
Solución al 0,1%						
Media	5,83	5,83	5,43	5,59	5,53	5,70
D.E.	0,10	0,02	0,01	0,14	0,09	0,05
Solución al 0,5%						
Media	6,03	5,83	6,11	6,06	5,89	5,78

DISCUSIÓN

En nuestro servicio, el estudio de la estabilidad de las soluciones orales de metadona ha sido siempre motivo de interés. En un estudio realizado en 1989 ya se observó, por métodos espectrofotométricos, que las soluciones orales de metadona al 0,1% y 0,5% eran estables durante 30 días. También se determinó su estabilidad microbiológica no observándose ninguna contaminación durante dicho período de tiempo (7).

En este estudio, mediante métodos cromatográficos, se observa que las soluciones de clorhidrato de metadona al 0,1% y 0,5% se mantuvieron estables durante 180 días, cuando se guardaron en jeringas de polipropileno y en frascos topacio de cloruro de polivinilo, protegidas de la luz e independientemente de la temperatura. Estos resultados nos permitieron mantener las soluciones orales de metadona guardadas en las condiciones estudiadas durante períodos de tiempo de seis meses. Actualmente, la preparación de dichas soluciones se efectúa cada tres meses, en contraposición a su preparación diaria previo estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- McCaughey W, Mirakhur RK. Drugs in anaesthetic practice and analgesia. In: Avery's: Drug Treatment. Fourth Edition. Speight TM & Holford NHG, eds. Auckland: Adis International; 1997. p. 502.
- Reisine T, Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. In: Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Ninth Edition. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB y cols., eds. New York: The McGraw-Hill Companies Inc; 1996. p. 521-55.
- Flórez J. Fármacos analgésicos opioides. En: Flórez J, Armijo JA y Mediavilla A. Farmacología Humana. 3.^a ed. Barcelona: Mason, S.A.; 1997. p. 445-6.
- Lauriault G, LeBelle MJ, Lodge BA y col. Stability of methadone in four vehicles for oral administration. Am J Hosp Pharm 1991;48:1252-6.
- Vadas EB. Stability of Pharmaceutical Products. In: Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Nineteenth Edition. Gennaro AR, Medwick T, Chase GD, et al., eds. Philadelphia: College of Pharmacy and Science; 1995. p. 639-47.
- U.S.P. Pharmacopoeia XX. The National Formulary XV. United States Pharmacopoeia Convention, Inc. U.S.A., 1980.
- Forn E, Poza E, Roca M, Luanco VE, Ribas J, Vila J. Metadona: estabilidad de la solución oral. XXXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, León, 1989.