

Estabilidad física y química de preparaciones líquidas extemporáneas elaboradas a partir de tabletas de captopril

Sandra Elizabeth Bautista

María del Pilar Olaya

*Ilvar José Muñoz**

*Luisa Fernanda Ponce D'León**

*Helber Barbosa*¹*

Resumen

Se estudió la estabilidad de preparaciones líquidas extemporáneas para administración peroral, elaboradas a partir de tabletas de captopril de dos marcas comerciales del mercado nacional colombiano, codificadas como A y B, utilizando solventes de uso común en hospitales. Vehículo 1: agua destilada + vitamina C 10% (98%: 2%), Vehículo 2: dextrosa 10% en agua destilada + vitamina C 10% (98%: 2%). Las muestras fueron almacenadas a 5°C, 25°C y 40°C. La cuantificación del fármaco se realizó utilizando una metodología analítica HPLC, previamente validada.

Los resultados indicaron que la temperatura es el factor que mayor incidencia presenta sobre el tiempo de vida útil de las preparaciones líquidas extemporáneas desarrolladas, siendo la condición de 40°C la menos favorable, en segundo lugar se ubicó el factor vehículo, en donde el vehículo 1 presentó un efecto mayor sobre la estabilidad, mientras que finalmente las marcas comerciales evaluadas presentaron comportamientos similares.

Palabras clave: Preparación extemporánea – Pediátrica – Estabilidad física – Estabilidad química – Captopril – Disulfuro de Captopril – preparación pediátrica extemporánea.

Recibido para evaluación: 10 de Diciembre de 2002
Aceptado para publicación: 31 de Mayo de 2003

* Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia, A.A. 14490, Bogotá, D.C., Colombia.

¹ E-mail: hbarbosa@ciencias.unal.edu.co

SUMMARY

Physical and chemical stability of extemporaneous liquid preparations obtained from captopril tablets

The stability of oral liquid preparations compounded extemporaneously from two brands of Captopril tablets from the Colombian national market, coded as A and B was studied. The triturate tablets were incorporated in two vehicles used commonly in the hospital, e.g. V-1: distilled water : vitamin C (98%: 2%) and V-2: dextrose 10% in distilled water: vitamin C (98%: 2%), and stored at 5°C, 25°C and 40°C. A previously validated HPLC methodology was used as method of analysis.

Based on the results it may conclude that the temperature is the factor that shows a more incidence in the shelf time of the formulations compounded extemporaneously followed by the vehicle nature. However, the two brands have similar behaviors. The worst conditions obtained are 40°C and vehicle No. 1.

Key words: Preparations compounded extemporaneously – Physical stability – Chemical stability – Captopril – Captopril disulfide.

Introducción

A través del tiempo se ha demostrado la importancia de las preparaciones extemporáneas, las cuales son indispensables en los hospitales, puesto que allí se cuidan pacientes, que por sus características fisio-patológicas, requieren de la manipulación y transformación de los medicamentos adquiridos comercialmente, permitiendo así la individualización de las dosis. Muchos medicamentos sometidos a preparación extemporánea son inestables en la forma requerida y en general, se carece de información suficiente tanto para su adecuado manejo en la preparación, como para fijar el tiempo de vida útil.

En las dos últimas décadas, el control de la hipertensión arterial ha adquirido gran significancia en el manejo de enfermedades en infantes, niños y adultos que no pueden deglutir tabletas. Una de las preparaciones extemporáneas de mayor interés por su constante uso en los centros hospitalarios es la correspondiente al captopril. Este medicamento es comercialmente disponible en Colombia como tabletas,

pero no en forma farmacéutica líquida para administración peroral, debido a su baja estabilidad en soluciones acuosas, donde sufre degradación oxidativa, produciéndose disulfuro de captopril, que es un subproducto altamente tóxico (1, 2). Muchas farmacias de hospital dispensan las dosis en forma de polvo, el cual es obtenido a partir de tabletas. Las enfermeras, trituran las tabletas y mezclan este polvo con agua o con otros líquidos, justo antes de la administración. Esta práctica no solo consume tiempo e implica costos, sino que además puede generar inestabilidad del fármaco, con posibles efectos tóxicos, además de incrementar posibles errores en la preparación y en la administración de las dosis (3). Por tal razón, la presente investigación tuvo como objetivo el desarrollo de un estudio sobre la estabilidad de formas farmacéuticas líquidas extemporáneas elaboradas a partir de tabletas de captopril.

En el desarrollo experimental, se hizo necesaria en primer lugar la validación de la metodología analítica, utilizada para la cuantificación del captopril y del disulfuro de captopril

(principal producto de degradación); en segundo lugar, se llevó a cabo el estudio de la estabilidad física y química de las muestras líquidas extemporáneas, elaboradas a partir de tabletas de captopril. Los resultados del presente estudio permitieron elaborar protocolos operativos para la preparación de formas farmacéuticas líquidas extemporáneas a partir de tabletas de captopril, de acuerdo a cada una de las marcas comerciales y de los vehículos analizados, fijando así tentativamente el tiempo de vida útil de la formulación en cada caso, teniendo en cuenta que el límite de variación para el captopril es de 90-110% y el límite máximo para el disulfuro de captopril permitido en tabletas, es de 3%, como lo estipula la farmacopea USP 23 (4).

Parte experimental

En el análisis de varianza efectuado se observó que el tiempo de envejecimiento de los lotes, a partir de su fecha de fabricación, no tiene un efecto significativo en la degradación del captopril, pero si tiene un efecto significativo en la formación del disulfuro de captopril. En el primer caso, los lotes se reunieron en una sola regresión, mientras que en el segundo caso se manejaron por separado. Se llevó a cabo el estudio a tiempos de análisis preestablecidos de 0, 1, 2, 4, 7, 14 y 30 días, en tres lotes de cada una de las marcas comerciales de tabletas de captopril A y B escogidos al azar. Como método de análisis para hacer el seguimiento de la estabilidad de las preparaciones líquidas extemporáneas se utilizó la técnica de cromatografía líquida HPLC.

Preparación de las formas farmacéuticas extemporáneas: Se trituró, en mortero de porcelana un grupo de diez tabletas de 50 mg de Captopril y se llevó a 500 mL de volumen en balón aforado con uno de los vehículos V1 (agua destilada + vitamina C en ampolla 500

mg/5mL, (98%: 2% v/v). La preparación se efectuó por duplicado y de igual manera se procedió a elaborar lo correspondiente con el vehículo 2 (dextrosa al 10% en agua destilada + vitamina C en ampolla 500 mg/5mL, 98%: 2% v/v). Cada preparación se homogenizó bajo agitación magnética durante 2 minutos. El contenido del balón se distribuyó en porciones de 20 mL en frascos viales ámbar para uso oral, los que se almacenaron a las condiciones de 5°C, 25°C y 40°C. Empleando baños termostatados para 25°C y 40°C ($\pm 0.5^\circ\text{C}$) y una nevera para 5°C ($\pm 1^\circ\text{C}$). Los vehículos se seleccionaron considerando dos criterios: el primero fue la información conocida sobre la mayor estabilidad del captopril en medio ácido y en segundo lugar, porque estos vehículos son muy utilizados en los hospitales de manera empírica. De igual forma ante la dificultad de acceder en nuestro medio a vehículos que ofrecen una mayor estabilidad del captopril, resulta como una valiosa alternativa el de disponer de dos vehículos líquidos de fácil consecución en cualquier hospital.

Procesamiento de las muestras de análisis. Cada muestra fue valorada por duplicado. Para ello se tomó 1 mL de cada una de las muestras a analizar, se diluyó con 4 mL de la fase móvil, se filtró y se inyectó en el cromatógrafo, un volumen de 20 μL (5). Cada inyección fue efectuada por duplicado. El volumen restante de cada muestra fue utilizado para evaluar la estabilidad física. Se llevó a cabo el estudio a tiempos de análisis preestablecidos de 0, 1, 2, 4, 7, 14 y 30 días, en tres lotes de cada una de las marcas comerciales de tabletas de captopril A y B escogidos al azar.

Evaluación de la estabilidad física

Se analizaron las propiedades físicas: color, olor y pH, las que se comparan contra un blanco. El

resultado se reportó como cambio o no cambio; los valores de pH se determinaron en un potenciómetro con una sensibilidad de ± 0.02 .

Evaluación de la estabilidad química

Se efectuó mediante el análisis del contenido de captopril y de disulfuro de captopril hallado en cada muestra, en función del tiempo. El análisis fue desarrollado por duplicado y en las dos replicas.

Tratamiento de los datos: Después de la evaluación estadística de los datos, estos se sometieron a un análisis de regresión lineal de la concentración detectada en función del tiempo. Se ensayaron los modelos cinéticos tanto de orden cero como de orden uno, para establecer el modelo que más se ajusta a la degradación del captopril y a la aparición del disulfuro de captopril.

Con la ecuación correspondiente a cada replica del estudio, se efectuó un análisis estadístico de igualdad de modelos. Este procedimiento permite detectar cualquier alteración no controlada en las muestras del estudio para descartar el dato. Comprobada la igualdad, se efectuó una regresión conjunta de los datos de las dos replicas de cada ensayo, para lograr la ecuación general atribuible a cada experimento y a partir de ella calcular la ecuación para el establecimiento de la vida útil de la preparación ($t_{90\%}$).

Con los datos de $t_{90\%}$ de degradación del captopril en cada ensayo se efectuó un análisis de varianza con $\alpha = 0.05$, para establecer si las variables temperatura, vehículo, pH y marca comercial presenta influencia sobre la estabilidad del captopril transformado en la forma extemporánea. De igual manera se procedió para los datos correspondientes a la formación de disulfuro de captopril.

Resultados y discusión

La metodología analítica en su validación cumplió con los parámetros de especificidad, linealidad, precisión, exactitud, cantidad mínima cuantificable y cantidad mínima detectable.

Estabilidad física de las formulaciones

Desarrollo de coloración: No se observó ningún cambio en el color de las preparaciones extemporáneas por lo que se considero que durante el tiempo del estudio este parámetro no cambia significativamente según la inspección visual.

Desarrollo de olor. A la temperatura de 5°C no se presentó olor en las diferentes muestras sometidas a las condiciones del ensayo. Para el ensayo a 25°C a partir del cuarto día se detectó la aparición de un olor atípico, presumiblemente debidos a la presencia de disulfuro de captopril, en los dos vehículos, acentuándose este olor en las muestras preparadas en el vehículo 1 y con los lotes de mayor tiempo de fabricación (9 y 10 meses para captopril A y B respectivamente); en el ensayo a 40°C desde el primer día apareció el olor característico al disulfuro, el cual se incrementó a través del tiempo de estudio.

La aparición de olor, en las preparaciones extemporáneas, puede ser atribuible a la manifestación de la degradación oxidativa de la función tiol del Captopril en soluciones acuosas para formar el correspondiente disulfuro (1).

Alteración de pH. Los datos de pH fueron sometidos a un análisis estadístico utilizando el programa SAS®, encontrándose que los factores temperatura, vehículo y marca comercial no tienen efecto significativo sobre esta propiedad. Además la degradación química del principio activo tampoco produce cambios

importantes de pH. Esto confirma los datos obtenidos experimentalmente.

Del estudio de la estabilidad física se puede concluir que en las propiedades color y pH no se manifestaron variaciones significativas, mientras que los cambios de olor coinciden con degradación del captopril a disulfuro de captopril, siendo las condiciones menos favorables para la estabilidad, las correspondientes a temperatura de 40°C, y el vehículo 1, así como los lotes con el mayor tiempo de fabricación.

Estabilidad química de las formulaciones

Puesto que el estudio efectuado no permite detectar una pérdida del captopril superior al 30% no es posible efectuar una asignación de orden cinético y de la constante de velocidad (K), por lo cual el tiempo de vida media obtenido por los diferentes modelos ensayados no arroja datos significativamente diferentes. En consecuencia se selecciona el modelo de orden cero por ser el más sencillo y seguro dentro de las recomendaciones existentes.

En el análisis de varianza efectuado se observó que el tiempo de envejecimiento de los lotes, a partir de su fecha de fabricación, no presenta un efecto significativo sobre la degradación del captopril, pero si tiene un efecto significativo en la formación de disulfuro de captopril. En el primer caso puesto que los lotes se reúnen en una sola regresión, mientras que en el segundo caso se manejan por separado, esto es, en la comparación de lotes por degradación de Captopril se encontró que no son significativamente diferentes, razón por la cual se trabajaron como uno solo, mientras que a partir de la formación de disulfuro de captopril los lotes presentaron diferencia significativa, por lo tanto se trabajaron por separado.

Los factores temperatura y naturaleza del vehículo tienen influencia sobre la degradación del captopril siendo 40°C, y el vehículo 1 los niveles menos favorables para la estabilidad de las preparaciones extemporáneas debido a que, con el aumento de la temperatura, aumenta la velocidad de degradación, lo que se explica por el incremento en el número de posibles colisiones efectivas consecuentes a la degradación (6); el vehículo 1 afecta porque presenta mayor capacidad para disolver oxígeno ya que presenta un mayor porcentaje de fase acuosa (98%). Las marcas comerciales se comportan de manera similar, aunque captopril B en algunas condiciones presenta tiempos de vida útil mayores, sin embargo, esto se atribuye a que la concentración inicial de los lotes de esta marca presenta ciertos excesos, dentro de los límites permitidos.

En la formación de Disulfuro de Captopril los factores vehículo y marca no tienen influencias significativa, mientras que la temperatura y específicamente el nivel de 40°C influye efectivamente en la degradación del captopril, como se indicó anteriormente.

De los datos obtenidos sobre la formación de disulfuro de captopril, se puede decir que los lotes de mayor tiempo de fabricación (10 meses) de captopril B a 5°C y 25°C en Vehículo 1 sobrepasan el límite permitido para tabletas (3%) antes que el captopril llegue a una concentración remanente del 90%, esto es debido a que, a tiempo cero del estudio las formulaciones presentan un porcentaje de disulfuro de captopril no cuantificable. Los demás lotes alcanzaron el 3% de disulfuro de captopril a un tiempo mayor que el t_{90} calculado, lo que sugiere otras posibles rutas de degradación del captopril.

La principal ruta de degradación del captopril es la oxidación y ésta es función del oxígeno disuelto en la fase acuosa, el cual se controla con la adición de vitamina C (ácido ascórbico) en

Tabla 1. Tiempo de vida útil tentativo de las preparaciones extemporáneas a partir de tabletas de captopril.

Marca	Captopril A						Captopril B					
	5°C		25°C		40°C		5°C		25°C		40°C	
Vehículo	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Tiempo de vida útil (días)	12	18	8	11	4	6	12	22	8	13	8	10

una concentración de 0.2% cumpliendo con la función de antioxidante (7, 8).

Teniendo en cuenta que la degradación del Captopril permitida hasta del 90% declarado en la etiqueta y la formación de disulfuro hasta un máximo del 3%, en las preparaciones extemporáneas se obtienen los tiempos de vida útil que se muestran en la Tabla 1.

Finalmente y de acuerdo al análisis estadístico de los resultados, se observa que los datos obtenidos en la estabilidad química concuerdan con lo observado en la estabilidad física, puesto que en los dos estudios se encontraron cambios a través del tiempo de almacenamiento.

Agradecimientos

Agradecemos de manera especial a los laboratorios farmacéuticos GENFAR y BIOGEN por facilitar las instalaciones y equipos requeridos para el desarrollo de esta investigación y al profesor Fleming Martínez por sus aportes académicos.

Bibliografía

1. K.A. Connors, G.L. Amidon y V.J. Stella, "Chemical Stability of Pharmaceuticals. A Handbook for Pharmacists", 2nd edition, John Wiley & Sons, New York, 1986, p. 91-97.
2. O.H. Drummer y S. Kourtis, Bradykinin-potentiating activity of captopril disulfide dimer, *J. Pharmacol.*, **11** (1988).
3. M.C. Nahata, R.S. Morosco y T.F. Hipple, Stability of captopril in three liquid dosage forms. *Am. J. Hosp. Pharm.*, **51**, 95 (1994).
4. USP 23 NF 18, "The United States Pharmacopeia and the National Formulary", The United States Pharmacopoeia Convention, Rockville MD, 1995, pp. 483, 1636.
5. Y. Michelle, Effects of ingredients on stability of captopril in extemporaneously prepared oral liquids, *Am J. Health System Pharm.*, **54**, 2483 (1997).
6. I. Levine, "Fisicoquímica", McGraw-Hill Latinoamericana S.A., 1981.
7. J. T. Carstensen, "Drug and the Pharmaceutical Sciences. Principles and Practices", Marcel Dekker, Inc., New York, 1990. Vol. 43.
8. American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain, "Handbook of Pharmaceutical Excipients", American Pharmaceutical Association Production Staff, 1986, p. 259.