

Estabilidad de una formulación oral líquida de morfina para pediatría

M. E. Morales, V. Gallardo, G. López, M. Atienza¹, R. Marín¹, M. A. Ruiz

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.

¹Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla

Resumen

Objetivo: El objetivo del trabajo es el estudio de estabilidad de soluciones orales de morfina clorhidrato.

Método: Las determinaciones se han realizado mediante medidas espectrofotométricas de una solución concentrada de morfina de 4 mg/ml, estudiando la influencia de dos temperaturas, 4 °C (frigorífico) y 25 °C (ambiente).

Resultados: Los resultados obtenidos, señalan la buena estabilidad de las soluciones conservadas a 4 °C, sin observar degradaciones significativas durante los 30 días que dura el estudio, mientras que a temperatura ambiente, apenas se observan pérdidas de estabilidad durante los primeros 7 días, siendo a los 15 días las pérdidas de un $6,8 \pm 0,5\%$.

Conclusiones: La fórmula propuesta es estable a 4 °C durante 30 días, pero no lo es a temperatura ambiente.

Palabras clave: Morfina. Formulaciones en pediatría. Estabilidad.

Summary

Objective: The aim of this study is the determination of the stability of an oral morphine hydrochloride solutions.

Method: Determinations of a concentrated morphine solution of 4 mg/ml and the impact of two temperatures, 4 °C (refrigerator) and 25 °C (room) was analyzed via spectrophotometric measurements.

Morales ME, Gallardo V, López G, Atienza M, Marín R, Ruiz MA. Estabilidad de una formulación oral líquida de morfina para pediatría. *Farm Hosp* 2006; 30: 29-32.

Recibido: 02-09-2005

Aceptado: 12-01-2006

Correspondencia: M^a Adolfin Ruiz Martínez. Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. 18071 Granada. Fax: 958 248 958. e-mail: adolfin@ugr.es

Results: Findings showed the high stability of the solutions at 4 °C, since no significant degradation was observed during the 30 days of the study, whereas at room temperature stability losses were hardly seen during the first 7 days, reaching $6.8\% \pm 0.5\%$ after 15 days.

Conclusions: The tested morphine solution is stable at 4 °C during 30 days, but not at room temperature.

Key words: Morphine. Pediatric formulations. Stability.

INTRODUCCIÓN

El dolor es una de las afecciones más comunes por las que el paciente solicita consejo y ayuda a los profesionales sanitarios. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) propone la siguiente definición: "El dolor es una desagradable experiencia sensorial y/o emocional que se asocia a una lesión actual o potencial de los tejidos o que se describe en función de dicha lesión. El dolor es siempre subjetivo. Cada individuo aprende a aplicar este término a través de sus experiencias traumáticas juveniles. Indudablemente, se trata de una sensación en una o más partes del cuerpo pero también es siempre desagradable y, por consiguiente, supone una experiencia emocional". Por tanto, no es fácil de describir, como sugiere esta definición. Lo que sí está claro es que constituye un fenómeno social con entidad propia debido al gran número de personas que lo padecen y a su repercusión económica. En consecuencia, el dolor en general y el dolor crónico en particular plantean un serio problema sanitario.

Desde esta perspectiva, el tratamiento del dolor supone un reto para la terapéutica actual. La OMS estableció una escalera analgésica de tres peldaños, esto es, una secuencia en el empleo de fármacos anal-

gésicos con la finalidad de conseguir la dosis más baja que proporcione un nivel de confort razonable, aunque hay que tener presente que la eliminación completa del dolor es prácticamente imposible. La problemática en el tratamiento del dolor se agrava en el caso de los niños¹.

La morfina es un analgésico opiáceo mayor que representa el tercer escalón de la escalera analgésica de la OMS destinado al tratamiento del dolor severo. La elaboración de una forma oral líquida de morfina surge motivada por varias cuestiones:

—La necesidad de disponer de una formulación adecuada para el tratamiento del dolor en procesos oncológicos avanzados. La dosificación en pediatría se realiza generalmente en mg/kg, por lo que una forma líquida facilita el ajuste de dosis. Según el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas de 2005², se indica una dosis inicial de 0,4-1,6 mg/kg/día. Al ser una solución pueden administrarse entre 4-6 tomas/día, por lo que se administran dosis de 0,1-0,4 mg/kg en 4 tomas o 0,07-0,27 mg/kg en 6 tomas/día. Para un paciente pediátrico de 20 kg con una concentración de 4 mg/kg necesitamos 0,5 ml-2 ml en cada una de las cuatro tomas, volúmenes que pueden ser ingeridos con facilidad por este tipo de pacientes.

—Supone una alternativa a la administración por vía parenteral que disminuye el riesgo de infección y evita la necesidad de personal especializado.

—Mejor aceptación por parte de la población pediátrica, sobre todo en caso de presentar una buena palatabilidad^{3,4}. De hecho se ha comprobado que dificultades a la hora de la administración en niños se relacionan con un abandono de la terapia⁵.

Una vez desarrollada la fórmula, es fundamental contar con un amplio margen de estabilidad que nos permita mantener un “stock” adecuado para responder a las necesidades de los pacientes ingresados, pero sobre todo de los pacientes al alta que en muchos casos tendrán prescrita esta medicación. Las fórmulas recogidas en la bibliografía, generalmente, tienen un periodo de estabilidad relativamente corto que dificulta su utilización en la práctica diaria o contienen ingredientes no recomendados para su administración en la población pediátrica, concretamente en el Formulario Nacional se recoge una formulación con una estabilidad aproximada de unos 12-15 días, de unos 20 días tienen de estabilidad las diferentes soluciones Brompton. Además la estabilidad de las soluciones de morfina puede verse afectada por numerosos factores, entre los que destacan la temperatura, el pH y el oxígeno⁶⁻⁸; otros factores que, aunque en menor medida, también afectan a su estabilidad son la sal utilizada, la concentración de morfina, el tipo de envase o la exposición a la luz⁹. No obstante, acaba de comercializarse en España Oramorph®, una solución oral de morfina en unido-sis y en frasco con una estabilidad de tres años a temperatura ambiente.

En este trabajo, mostramos el diseño de una fórmula oral líquida específicamente pediátrica de la que se lleva a cabo un estudio de estabilidad tomando las referencias bibliográficas únicamente como una orientación del periodo de validez esperado.

MÉTODO

Materiales

La fórmula propuesta¹⁰ es un jarabe de morfina con una concentración de 4 mg/ml constituido por:

Morfina clorhidrato	400 mg
Agua conservans	25 ml
Jarabe simple	75 ml

El jarabe simple se prepara de acuerdo con la monografía de la RFE.

Método analítico

La concentración de morfina así como la estabilidad de la fórmula fue medida mediante espectrofotometría UV^{11,12} a 281 nm (λ_{max}). El método fue previamente validado, verificando su exactitud, precisión y linealidad¹³. Por otra parte, comprobamos que el método analítico seleccionado era adecuado para la determinación de morfina ya que los productos de degradación derivados del principio activo objeto de estudio no absorben a la misma longitud de onda¹⁴, como ocurre con otros fármacos (p. ej. omeprazol)¹⁵. Utilizamos para la realización de todas las medidas un espectrofotómetro UV Perkin-Elmer UV/VIS Lambda 40 adaptado a UV Winlab software 2.85.

Los datos obtenidos son realizados sobre tres muestras de un mismo lote y de cada muestra se analizaron seis alícuotas.

RESULTADOS

Determinación del espectro de absorción del clorhidrato de morfina

El clorhidrato de morfina utilizado en la preparación de la fórmula propuesta presenta el espectro de absorción que se recoge en la figura 1 para una concentración de principio activo 0,2 mg/ml. En él podemos observar claramente el máximo de absorción a 281 nm, por lo que es esta la longitud de onda utilizada para la obtención de la recta de calibrado y su posterior validación. La recta obtenida es:

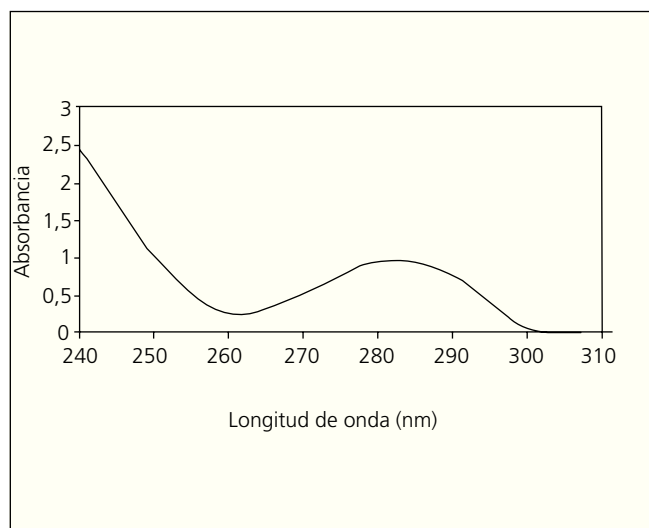


Fig. 1.- Espectro de absorción del clorhidrato de morfina.

$$y = -0,0051 + 0,0046x \text{ (mg/ml)}$$

$$n = 6$$

$$r^2 = 0,9999$$

El valor de r^2 mayor de 0,9999 indica una buena correlación y por tanto una buena linealidad del método analítico.

Estudio de estabilidad de la formulación

Se ha sometido la fórmula a dos condiciones de conservación frecuentes en el ámbito farmacéutico, temperatura ambiente y conservación en frigorífico, para observar las posibles variaciones que puedan presentarse. Entendemos y desechamos la formulación cuando las pérdidas de principio activo superen el 5% del valor inicial. La morfina en solución presenta una elevada inestabilidad encontrándose únicamente en la Farmacopea Americana¹⁶ soluciones de sulfato de morfina inyectable que permiten pérdidas de hasta un 10%. En España, al no estar recogidas las soluciones orales de morfina ni en la Real Farmacopea Española ni en la Europea, nos ajustamos a la normativa general que nos permite un porcentaje máximo de pérdidas del 5%, límite utilizado en otras formulaciones pediátricas que no se encuentran recogidas en los formularios oficiales. Este margen del 5% en distintas publicaciones para la estabilidad de soluciones de morfina hidrocloreuro.

La figura 2 muestra los datos recogidos en función del tiempo (0, 7, 14 y 30 días) para la muestra conservada a temperatura ambiente y la figura 3 para la conservada en frío. Podemos observar que, durante el tiempo de realización del ensayo, la fórmula conserva-

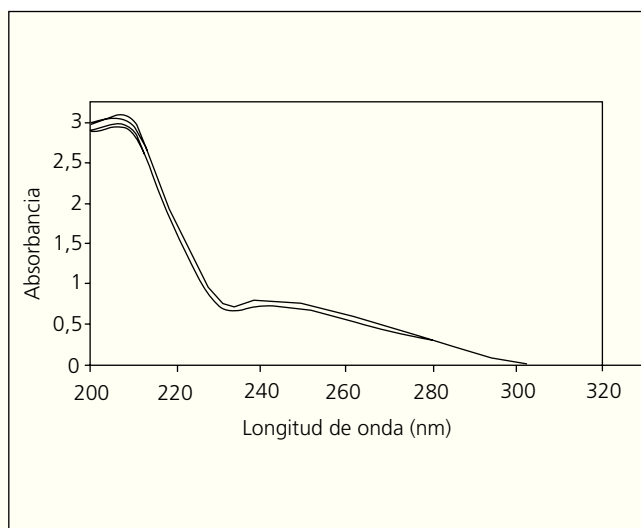


Fig. 2.- Medidas de estabilidad en función del tiempo a temperatura ambiente a los 0, 7, 14 y 30 días.

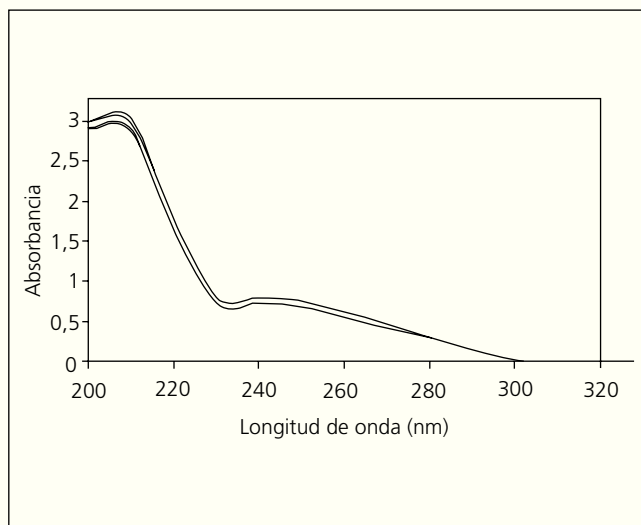


Fig. 3.- Medidas de estabilidad en función del tiempo en frío, a los 0, 7, 14 y 30 días.

da en frigorífico se mantiene estable, mientras que a temperatura ambiente experimenta una pérdida de estabilidad de $6,8 \pm 0,5\%$ (Fig. 2), al cabo de los 15 días, pérdida que se mantiene a los 30 días de almacenamiento en estas condiciones ambientales. La estabilidad a temperatura ambiente durante 7 días es especialmente importante ya que no es necesario el empleo de condiciones especiales de almacenamiento durante la distribución y administración de estas formulaciones en el hospital.

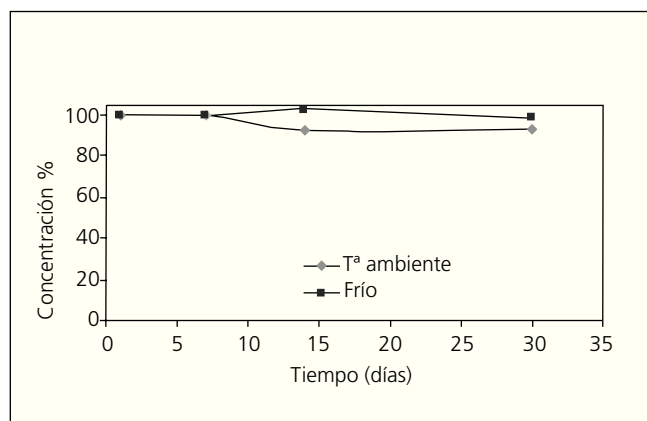


Fig. 4.- Estabilidad comparativa para preparaciones en frío y temperatura ambiente.

DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos, podemos concluir que, aunque la fórmula propuesta es estable durante 30 días si se mantiene conservada a 4 °C, el resultado es similar al obtenido en otras formulaciones líquidas de clorhidrato de morfina. Sin embargo la estabilidad a temperatura ambiente fue inferior a la obtenida en otras formulaciones líquidas del mismo fármaco, aunque ninguna de las formulaciones líquidas alcanzan los 30 días de estabilidad en condiciones ambientales de almacenamiento, de acuerdo con la bibliografía citada en este trabajo. Estos resultados nos permiten proponer el realizar soluciones de morfina conteniendo 4 mg/ml que se almacenan durante un mes extrayéndose semanalmente las dosis que vayan a ser utilizadas.

Bibliografía

1. Santos B, Guerrero M D. Administración de medicamentos. Madrid: Díaz de Santos S.A., 1994.
2. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, 2005.
3. Ellerbeck E, Khallaf N, el Ansary K, Moursi S, Black R. Caretaker compliance with different antibiotic formulations for treatment of childhood pneumonia. *Journal of Tropical Pediatrics* 1995; 41: 103-8.
4. Rodrigo C. Propuesta de tratamiento empírico de las afecciones aéreas infantiles. *An Esp Pediatr* 2002; 56 (Supl. 1): 48-53.
5. Cipolle R J, Strand L M, Morley PC. El ejercicio de la Atención Farmacéutica. Mc Graw-Hill Interamericana, 2000.
6. Laville I, Mercier L, Chachaty E, Bourget P, Paci A. Shelf-lives of morphine and neperidine solutions stored in patient-controlled analgesia devices: physico-chemical and microbiological stability study. *Phatologie Biologie* 2005; 53: 210-6.
7. Preechagoon D, Sumyai V, Tontisirin K, Aumpon S, Pongjanyakul T. Formulation development and stability testing of oral morphine solution utilizing preformulation approach. *J Pharm Sci* 2005; 8: 362-9.
8. Plotkowiak Z, Popielarz-Bzezinska M, Luczak J, Kluziak M. Quality assessment of morphine hydrochloride solution. *Acta Poloniae Pharmaceutica* 2004; 61: 103-6.
9. Vermeire A, Remon JP. Stability and Compatibility of Morphine. *Int J Pharm* 1999; 187: 17-51.
10. Atienza M. Formulación en Farmacia Pediátrica. 3ª ed. Sevilla, 2005.
11. Real Farmacopea Española, Ministerio de Sanidad y Consumo. 3ª ed. 2005.
12. Florey K. Analytical profiles of drug substances. Vol. 17. Londres: Academic Press Inc, 1988. p. 259-366.
13. Morales ME, Gallardo V, Calpena AC, Doménech J, Ruiz MA. Comparative study of morphine diffusion from sustained release polymeric suspensions. *J Control Release* 2004; 95: 75-81.
14. Preechagoon D, Brereton I, Staaz C, Prankerd R. Ester prodrugs of a potent analgesic, morphine-6-sulfate: synthesis, spectroscopic and physicochemical properties. *Int J Pharm* 1998; 163: 177-90.
15. Sierra J. Tesis Doctoral. Formulación magistral en pediatría: desarrollo y puesta a punto de una suspensión de omeprazol. Granada, 2005.
16. United States Pharmacopeial 28. National Formulary 23. Rockville, 2005.