

Estudio de estabilidad de soluciones acuosas de captopril en concentración de 1 mg/ml

M. J. Escribano García, S. Torrado Durán¹, J. J. Torrado Durán¹

Departamento de Formulación Magistral. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid.

¹Departamento de Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid

Resumen

Objetivo: Estudiar la estabilidad del captopril en solución oral para aplicación en pediatría.

Métodos: Las soluciones se preparan para la concentración de 1 mg/ml a partir del producto químico puro. Se emplean como disolventes tres tipos de aguas: agua de la red, envasada y purificada hervida. También se estudian las soluciones preparadas en jarabe y las que contienen citrato sódico para modificar el pH. Se analiza la influencia de agentes quelantes y antioxidantes. Las soluciones se conservan a temperaturas de 4 y 25 °C en envases de plástico PVC (policloruro de vinilo) translúcido. La toma de muestras se hace a intervalos de tiempo regulares inferiores a treinta días. Se emplea cromatografía líquida de alta resolución para determinar la concentraciones de captopril y captopril disulfuro.

Resultados: Las preparaciones con agua purificada hervida son más estables que las preparadas con agua de la red o envasada. Las soluciones que contienen edetato disódico, jarabe, ácido ascórbico, ascorbato sódico y metabisulfito sódico, son menos estables.

Conclusiones: El cambio de pH no mejora su estabilidad. Las muestras almacenadas a 4 °C son más estables que las conservadas a 25 °C y presentan menor crecimiento microbiano. Las soluciones de captopril 1 mg/ml, preparadas con agua purificada hervida almacenadas en envase de plástico PVC translúcido y protegidas de la luz, son estables durante 30 días a 4 °C.

Palabras clave: Captopril. Captopril disulfuro. Agentes quelantes. Antioxidantes. Estabilidad.

Summary

Objective: The stability of captopril was studied in several extemporaneously prepared oral liquid formulations for pediatric use. Solutions were prepared at a concentration of 1 mg/ml from the pure chemical product.

Material and methods: Captopril 1 mg/ml oral liquid formulations were prepared from powder in three types of water (tap water, mineral water, distilled chemically pure water), in syrup and different chelating and antioxidants agents, and the pH was modified with sodium citrate. The liquids were stored at 4 and 25 °C in PVC plastic containers. Samples were removed at regular intervals of less than thirty days. Captopril and captopril disulfide concentrations were analyzed by high-performance liquid chromatography. Captopril in formulations in which the only vehicle was distilled chemically pure water were more stable than in formulations made either with tap water or with mineral water.

Results: The formulations containing edetate disodium, syrup, ascorbic acid, sodium ascorbate, sodium metabisulphite were less stable than those in which the only vehicle was distilled chemically pure water. The change of pH did not improve the formulation stability. The samples stored at 4 °C were much more stable than those stored at 25 °C, and the microbiological quality was much better.

Conclusions: Captopril, at a concentration of 1 mg/ml, made with distilled chemically pure water stored in PVC plastic container and protected from light, was stable for 30 days at 4 °C.

Key words: Captopril. Captopril disulfide. Chelating agents. Antioxidants agents. Stability.

Escribano García MJ, Torrado Durán S, Torrado Durán JJ. Estudio de estabilidad de soluciones acuosas de captopril en concentración de 1 mg/ml. Farm Hosp 2005; 29: 30-36.

Recibido: 09-12-2003
Aceptado: 07-07-2004

Correspondencia: Santiago Torrado Durán. Departamento de Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Avda. Complutense, s/n. 28040 Madrid. e-mail: torrado2@farm.ucm.es

INTRODUCCIÓN

El captopril, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), se emplea en el tratamiento de la hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y en neuropatía diabética en pacientes insulino dependientes. Ocasionalmente estas alteraciones se presentan también en niños¹. En España el uso de captopril en pediatría se acepta siempre bajo estricto control médico y en

los casos en los que esté justificado, con dosis iniciales de 0,3 mg/kg/8 h, o bien 0,15 mg/kg, si se administran simultáneamente diuréticos o en niños propensos a la hipertensión. La dosis máxima diaria es de 6 mg/día, en 2-3 tomas². Desgraciadamente, el captopril no está disponible comercialmente en preparaciones para pediatría con dosis bajas.

El captopril es muy soluble en agua, pero la estabilidad en solución acuosa es muy limitada³. El producto de degradación mayoritario es el captopril disulfuro⁴.

El captopril como materia prima debe conservarse en recipientes herméticamente cerrados, protegidos de la luz, la humedad y a temperatura inferior a 30 °C⁵.

En solución presenta una degradación por oxidación del grupo sulfidrido dando captopril disulfuro. Según la bibliografía, los factores que aceleran la reacción de degradación son: la presencia de oxígeno en el espacio libre que queda en el envase, pH superior a 4, y la presencia de iones metálicos, hierro y cobre, que actúan como catalizadores de la reacción de oxidación⁶.

Algunos autores indican que la cinética de degradación que experimenta el captopril en solución acuosa no tiene una cinética definida⁷.

Diferentes autores han desarrollado fórmulas extemporáneas de captopril en solución para evitar el problema de estabilidad⁸.

Otros investigadores han estudiado la estabilidad de las soluciones de captopril, y la han relacionado con las características del agua empleada como vehículo de las preparaciones^{9,10}.

Se ha estudiado también la influencia de agentes quelantes, como edetato disódico para eliminar los iones metálicos presentes en la solución¹¹. Otros autores han evaluado la estabilidad del captopril en soluciones, preparadas con ácido ascórbico y ascorbato sódico como antioxidantes, para evitar la oxidación del captopril¹².

Se ha analizado la estabilidad que presenta el captopril en jarabe¹³ y en solución con azúcar invertido¹⁴.

Otros autores han estudiado la influencia de la temperatura en la conservación de las soluciones¹⁵.

El objeto de nuestro estudio es conocer la preparación más estable de captopril en solución, preparada con los vehículos empleados habitualmente en farmacia hospitalaria.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

Captopril BP (*British Pharmacopoeia*) se obtuvo de Roig Farma S.A. (Barcelona). Agua purificada RFE (Real Farmacopea Española), se adquirió de Cofares (Madrid). Agua mineral Bezoya se consiguió de Ortigosa S.A. (Segovia). Los demás ingredientes fueron al menos calidad reactivo (Roig Farma S.A.). Los envases de plástico PVC translúcido de 100 ml se adquirieron a través de Guinama S.L. (Alboraya. Valencia).

Equipo

Captopril y captopril disulfuro se analizaron mediante un equipo de cromatografía líquida de alta resolución con inyector automático Gilson 231 XL, detector UV modelo 116, sistema de bomba Gilson 305 e integrador Spectra Physic SP 4270. La fase estacionaria fue analizada mediante una columna Kromasil 100 C₁₈ (20 cm x 4,6 mm, 5 µm tamaño de partícula).

Condiciones de la cromatografía

Como fase móvil, se emplea una mezcla de 550 ml de metanol y de 450 ml de agua, a la que se le añade un 0,5 ml de ácido fosfórico (85%) en agua (pH = 2,85 ± 0,05), la cual se filtra y se desgasifica antes de ser empleada (4).

Las condiciones de trabajo mantenidas durante el estudio son 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 para el estudio de estabilidad

Seguimos las indicaciones de la USP 26 (*United States Pharmacopeia*) 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 móvil⁴ (Anexo).

Las soluciones a analizar se preparan con los diferentes excipientes, con una concentración inicial de captopril de 1 mg/ml. Las muestras estudiadas se prepararon en las mismas condiciones, presentando todas un espacio libre con aire en el envase. Antes de realizar el análisis por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), se diluyen con la fase móvil hasta conseguir una concentración teórica de 50 µg/ml y así 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.

En nuestras condiciones de análisis, el captopril aparece en un tiempo de retención de 4,1 minutos, mientras que el captopril disulfuro aparece en 6,8 minutos. Se valida y se comprueba que el método descrito es apto para su uso en estudios de estabilidad.

Cada punto se obtiene como media de los tres valores obtenidos al analizar tres muestras preparadas en las mismas condiciones.

El estudio estadístico se realiza con ayuda del programa informático *Statgraphics 5.0* donde se introducen los datos obtenidos experimentalmente. El límite de detección es de 2,23 µg/ml y el límite de cuantificación es de 6,76 µg/ml. El captopril disulfuro se valora respecto al captopril.

Límites de aceptación para el estudio de estabilidad

Pramar y cols.⁷, indican que las soluciones de captopril en jarabe sufren una degradación que se ajusta a una cinética de orden uno, pero la degradación que sufre el captopril cuando se encuentra en solución acuosa sin otro excipiente, no se ajusta a esta cinética.

Ecuación de degradación del captopril

La degradación que sufre el captopril en solución acuosa sigue una cinética desconocida, cuyas constantes son K_1 y K_2 . Su posible cinética de degradación se muestra en la figura 1.

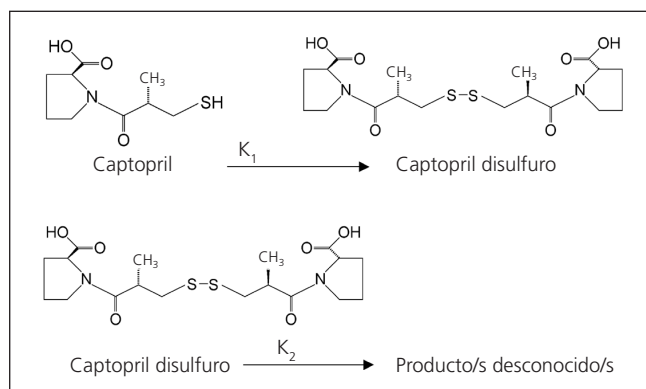


Fig. 1.- Degradación de captopril.

La estabilidad del captopril en solución se ve afectada por la temperatura, el pH, la presencia de iones metálicos que catalizan las reacciones de oxidación y la concentración de captopril presente en la solución.

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 determinadas muestras. 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 26 no indica referencia alguna sobre él.

Límites de captopril y captopril disulfuro en las soluciones

La USP 26 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 tomamos los valores más restrictivos; con un valor de captopril entre 95-105% y no más del 3% de captopril disulfuro respecto al captopril.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Influencia del tipo de agua

Otros investigadores indican que la estabilidad del captopril en solución está relacionada con la calidad del agua empleada como vehículo^{9,10}.

En nuestro estudio, los vehículos empleados en las formulaciones presentan diferentes conductividades. La estabilidad del captopril en solución se ve afectada por los iones presentes en el agua. El captopril es muy susceptible a la oxidación y los iones metálicos catalizan la reacción de oxidación.

Las tablas I y II muestran la estabilidad del captopril en solución y la diferencia entre los distintos tipos de agua empleada.

Tabla I. Estabilidad del captopril en agua de la red, agua envasada y agua purificada hervida analizadas inmediatamente después de su preparación, a los 7, 14 y 30 días almacenadas a 4 °C

	Día 0		Día 7		Día 14		Día 30	
	Captopril	Disulfuro	Captopril	Disulfuro	Captopril	Disulfuro	Captopril	Disulfuro
0	100 ± 3,0	6,8 ± 1,8	98,8 ± 3,5	6,2 ± 1,7	97,4 ± 3,3	8,9 ± 2,6	96,6 ± 7,3	2,8 ± 3,7
1	100 ± 1,7	4,1 ± 0,7	99,1 ± 8,3	5 ± 2,8	98,9 ± 11,3	8,9 ± 3,3	90,8 ± 12,7	12,5 ± 5,4
2	100 ± 2,7	1,8 ± 0,3	99,3 ± 1,8	2,6 ± 0,6	98,2 ± 0,9	3,5 ± 0,2	95 ± 2,9	2,1 ± 0,7
3	100 ± 3,6	1,7 ± 0,3	98,4 ± 1,8	1,8 ± 0,6	98 ± 2,5	2,5 ± 0,9	98,1 ± 0,9	2,8 ± 2,3

Solución 0: captopril 1 mg/ml en agua purificada hervida con edetato disódico; solución 1: captopril 1 mg/ml en agua de la red; solución 2: captopril 1 mg/ml en agua envasada; solución 3: captopril 1 mg/ml en agua purificada hervida.

Tabla II. Estabilidad del captopril en agua de la red, agua envasada y agua purificada hervida. Estabilidad en las soluciones preparadas con agua purificada hervida y con edetato disódico. Analizadas inmediatamente después de su preparación, a los 7, 14 y 30 días almacenadas a 25 °C

	Día 0		Día 7		Día 14		Día 30	
	Captopril	Disulfuro	Captopril	Disulfuro	Captopril	Disulfuro	Captopril	Disulfuro
0	100 ± 3,0	6,8 ± 1,8	99,3 ± 2,3	3,9 ± 1,3	94,9 ± 0,3	3,2 ± 0,9	91,9 ± 1,9	3,7 ± 4,4
1	100 ± 1,7	4,1 ± 0,7	95,3 ± 3,8	10,6 ± 0,4	95,4 ± 3,9	13,8 ± 0,8	87,9 ± 0,7	16,95 ± 0,5
2	100 ± 2,7	1,8 ± 0,3	98,9 ± 0,9	3,6 ± 0,6	97,9 ± 0,3	3,4 ± 0,6	94,7 ± 2,1	2,2 ± 1,1
3	100 ± 3,6	1,7 ± 0,3	98,2 ± 3,2	3,4 ± 0,6	98,5 ± 1,1	4,4 ± 1,1	97,2 ± 5,3	1,9 ± 0,6

Solución 0: captopril 1 mg/ml en agua purificada hervida con edetato disódico; solución 1: captopril 1 mg/ml en agua de la red; solución 2: captopril 1 mg/ml en agua envasada; solución 3: captopril 1 mg/ml en agua purificada hervida.

Se estudió la conductividad de los tres tipos de aguas. El agua procedente de la red presenta la conductividad más alta, 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.

En nuestros estudios, las muestras preparadas con agua de la red (Canal de Isabel II. Madrid), no se consideran estables, puesto que la concentración de captopril disulfuro supera el 3% el primer día de su elaboración.

Pereira y Tam¹⁰ analizaron la estabilidad de las soluciones de captopril elaboradas con agua de la red de Edmonton (Alberta. Canadá) y las almacenaron a 5 °C.

Anaizi y Swenson⁹, observaron que el captopril en solución con agua de la red (Rochester. Nueva York), es extremadamente inestable. Indican en sus estudios que existen diferencias con los resultados obtenidos por Pereira y Tam (10), que consideraban que el captopril en agua de la red era estable durante varias semanas. Anaizi y Swenson demostraron que el método empleado por Pereira y Tam era inadecuado, puesto que no analizaban la presencia de captopril disulfuro como producto de degradación.

El agua procedente de la red, no se recomienda como vehículo en la preparación de soluciones orales de captopril, puesto que las soluciones obtenidas son muy inestables. Además, al provenir de diferentes redes o canales de suministro, no se consigue un excipiente homogéneo, y dependiendo del lugar de donde se tome para elaborar la fórmula, 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 varía y no podemos conocer la estabilidad de las fórmulas elaboradas con este disolvente.

El agua purificada es la de menor conductividad, 1,7 $\mu\text{S}/\text{cm}$. La ausencia de iones metálicos en este tipo de agua hace que la oxidación del captopril sea menor. En este caso, como se observa en la tabla I, la velocidad de 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 conservadas a 4 °C son estables durante 30 días. El porcentaje de captopril remanente es de 98,1 ± 0,9% y la concentra-

ción de captopril disulfuro de 2,8 ± 2,3%. Estos datos se encuentran dentro de los límites establecidos.

El agua envasada presenta una conductividad de 21,9 $\mu\text{S}/\text{cm}$, este valor se encuentra entre los valores de conductividad obtenidos para los otros tipos de aguas analizados.

Las tablas I y II indican que la velocidad de degradación de las muestras preparadas con agua envasada es mayor que la de las soluciones elaboradas con agua purificada, pero menor que el de las preparadas con agua de la red.

En la tabla I se observa que las soluciones de captopril elaboradas con agua envasada y conservada a 4 °C presenta una estabilidad inferior a 14 días. Transcurrido este tiempo, la concentración de captopril disulfuro es de 3,5 ± 0,2%, valor superior al 3% que es el límite establecido. Posteriormente la concentración de captopril disulfuro disminuye por debajo del 3%. Este hecho se puede explicar si se considera la cinética de la segunda ecuación en la que el captopril disulfuro se transforma en el producto desconocido.

Influencia de la temperatura

Se realiza un estudio microbiológico después de 72 días de su elaboración, siguiendo el método indicado en la USP 26 "recuento microbiano de aerobios totales".

Las muestras preparadas con agua procedente de la red, conservadas en estufa a 25 °C y en nevera a 4 °C, presentan un alto grado de contaminación, con un resultado de incontables UFC/ml (unidades formadoras de colonias/ml).

En el resto de las muestras en las que se emplea agua envasada o agua purificada se observa:

—La presencia de un número poco significativo de UFC en las soluciones 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 indican que las aguas, envasada y purificada, 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.

La tabla I indica que las soluciones almacenadas a 4 °C son más estables, puesto que en todos los casos la concentración de captopril es mayor y la de captopril disulfuro es menor que para las muestras almacenadas a 25 °C, como se observa en la tabla II. Las soluciones de captopril deben conservarse a 4 °C para retrasar la degradación del captopril.

Influencia de los agentes quelantes y antioxidantes

Se estudia la estabilidad de las soluciones de captopril preparadas con edetato disódico, metabisulfito sódico, jarabe, ácido ascórbico y ascorbato sódico.

En la tabla III se observa que las soluciones que contienen edetato disódico son más estables que las que contienen otros agentes. A los 30 días la concentración de captopril es de $96,6 \pm 7,3\%$ y la de captopril disulfuro es de $2,8 \pm 3,7\%$, ambos valores se encuentran dentro de los límites establecidos. Pero debemos tener en cuenta también los datos reflejados en la tabla I; en ella se observa que las soluciones que contienen edetato disódico contienen demasiada cantidad de captopril disulfuro en el momento de su elaboración, siendo de $6,8 \pm 1,8\%$, valor no aceptado, puesto que supera el límite de captopril disulfuro marcado en la USP 26.

En la tabla III observamos que la presencia en la formulación de otros agentes antioxidantes no mejora la estabilidad de las soluciones de captopril. El porcentaje de captopril remanente después de 30 días de su elaboración con metabisulfito sódico es de $83,7 \pm 6,0\%$. En las soluciones preparadas con jarabe simple la concentración de captopril es de $83,6 \pm 6,1\%$, valor muy cercano al anterior. Consideramos que la estabilidad del captopril en solución con ácido ascórbico, $76,8 \pm 6,1\%$, y con ascorbato sódico, $70,6 \pm 1,5\%$, no prolongan la estabilidad del captopril disuelto.

Tabla III. Estabilidad del captopril en concentración de 1 mg/ml en soluciones preparadas con agua purificada hervida con edetato disódico, con agentes antioxidantes como metabisulfito sódico, ácido ascórbico, ascorbato sódico, con jarabe simple y en agua de la red. Después de 30 días de su elaboración

Aditivos	Captopril	Disulfuro
EDTA	$99,0 \pm 5,3$	$2,8 \pm 0,1$
Agua purificada	$98,1 \pm 0,9$	$2,8 \pm 2,3$
Agua de la red	$90,8 \pm 12,7$	$12,5 \pm 5,4$
Metabisulfito sódico	$83,7 \pm 6$	$23,1 \pm 8,1$
Jarabe	$83,6 \pm 6,1$	$4,2 \pm 0,7$
Ácido ascórbico	$76,8 \pm 6,1$	$9,3 \pm 0,8$
Ascorbato sódico	$70,6 \pm 1,5$	$7,9 \pm 1,3$

La tabla III indica las concentraciones de captopril disulfuro. El valor más alto, $23,1 \pm 8,1\%$, corresponde a las soluciones preparadas con metabisulfito sódico. Las

soluciones preparadas con jarabe simple presentan la concentración más baja, solamente $4,2 \pm 0,7\%$, valor que supera los límites indicados por la USP 26. Las concentraciones analizadas en las muestras preparadas con ácido ascórbico $9,3 \pm 0,8\%$, y con ascorbato sódico $7,9 \pm 1,3\%$. Ambos valores superan el límite aceptado.

Nahata y cols.¹³, estudiaron la estabilidad del captopril en las soluciones preparadas con jarabe, agua purificada y ascorbato sódico disuelto en agua purificada. Indican que la solución menos estable era la que se preparaba con jarabe, obteniendo el mismo resultado que nosotros. Pero para las otras muestras, los resultados difieren de los nuestros, puesto que ellos consideran que la solución era estable si tenía una concentración de captopril superior al 90% de la concentración inicial.

Anaizi y Swenson⁹, analizaron cómo influye el ácido cítrico en la estabilidad de las soluciones de captopril, preparadas con agua estéril para irrigaciones. Los resultados indican que no es significativo su efecto en la estabilidad del captopril. Estos datos concuerdan con nuestros estudios, los agentes antioxidantes no mejoran la estabilidad del captopril en solución.

Nahata y cols.¹², estudian la estabilidad del captopril en soluciones con ácido ascórbico y ascorbato sódico. Nuestros resultados coinciden con los suyos, las soluciones con ácido ascórbico son más estables que las que contienen ascorbato sódico, pero los límites marcados por ellos son del 90% de captopril con relación al captopril inicial.

En nuestros análisis, la cantidad de captopril disulfuro, presente en las soluciones de ácido ascórbico, no coincide con la cantidad de captopril que desaparece y puede ser debido a la aparición del producto de degradación del captopril disulfuro y sucede porque la velocidad de la reacción de degradación para dar el producto desconocido, es más alta cuando se emplean el jarabe o el ascorbato sódico, volviendo a encontrarse por debajo del valor del límite establecido para el captopril disulfuro, siendo una situación peligrosa.

Influencia del cambio de pH

Se adiciona citrato sódico en diferentes proporciones hasta conseguir soluciones de captopril con diferentes pH. Las soluciones estudiadas tienen los valores de pH 3, 4 y 5.

La tabla IV muestra la influencia del pH. A pH 3 la solución es estable durante 30 días ya que la concentración de captopril es $98,1 \pm 0,9\%$, este valor cumple la normativa europea. Pero a los 60 días la proporción de captopril presente en la fórmula es de $90,9 \pm 4,8\%$, valor inferior al límite establecido. Por ello la estabilidad de las soluciones preparadas a pH 3 es sólo de 30 días.

Las soluciones preparadas a pH 4 son estables durante 15 días con una concentración de captopril del $95,9 \pm 6,0\%$,

Tabla IV. Influencia del pH en la estabilidad de captopril en las soluciones preparadas a concentración de 1 mg/ml. Concentración de captopril remanente y de captopril disulfuro en las muestras preparadas a diferentes pH y analizadas después de 15, 30 y 60 días de su preparación

pH	Día 15		Día 30		Día 60	
	Captopril	Disulfuro	Captopril	Disulfuro	Captopril	Disulfuro
3	98,5 ± 4,4	2,5 ± 0,2	98,1 ± 0,9	2,8 ± 2,3	90,9 ± 4,8	6,7 ± 5,0
4	95,9 ± 6,0	1,1 ± 0,5	91,3 ± 5,9	11,8 ± 4,5	89,2 ± 2,3	1,81 ± 0,3
5	92,5 ± 6,8	23,4 ± 6,4	89,1 ± 8,2	24,9 ± 2,6	86,2 ± 0,7	11,0 ± 2,1

pero a los 30 días el valor es de 91,3 ± 5,9%, esto indica que el captopril ha sufrido una degradación muy elevada superando el límite aceptado.

A pH 5, la concentración de captopril es demasiado baja, 92,5 ± 6,8% a los 15 días. La estabilidad es inferior a 15 días.

La tabla IV muestra que a los 30 días la solución preparada a pH 3 tiene una concentración de captopril disulfuro del 2,8 ± 2,3%, pero a los 60 días sobrepasa el límite marcado por la USP 26. Por ello, la estabilidad es de 30 días.

La concentración de captopril disulfuro en las soluciones preparadas a pH 4, después de 15 días de su elaboración, es de 1,1 ± 0,5%. A los 30 días la concentración supera el límite establecido. Pero a los 60 días la concentración es de 1,8 ± 0,3%, de nuevo se encuentra por debajo del 3%. Esto nos hace suponer que el captopril disulfuro se está degradando para dar los productos desconocidos.

A pH 5, la concentración de captopril disulfuro, ya a los 15 días de su elaboración, presenta una concentración que supera los límites indicados.

A la vista de los resultados se puede concluir que las formulaciones preparadas con captopril y conservadas a pH 3 son más estables. Por tanto, no es necesario añadir citrato sódico para modificar el pH de la solución.

En conclusión, las soluciones de captopril preparadas únicamente con agua purificada hervida y almacenadas a 4 °C son las más estables.

Las soluciones acuosas de captopril 1 mg/ml se vienen utilizando en pacientes reales ambulatorios desde el año 1995 sin presentar problemas de rechazo. La palatabilidad de la fórmula es buena, el captopril en solución acuosa resulta insípido, no se aprecia sabor alguno y no precisa la adición de saborizantes para mejorar o enmascarar sus caracteres organolépticos.

Las fórmulas de captopril sin agentes antioxidantes y sin modificadores de pH son las más estables.

Durante todo el estudio las muestras estuvieron protegidas de la luz, dentro de la nevera para las almacenadas a 4 °C y en la estufa para las almacenadas a 25 °C, por ello se recomienda mantener las muestras protegidas de la luz.

El captopril en solución preparada con agua purificada

hervida y almacenada a 4 °C en envases de plástico PVC translúcido y protegidas de la luz son estables durante 30 días.

Anexo Procedimiento normalizado de elaboración^{2,16}

Solución acuosa de captopril 1 mg/ml

Nombre: Solución acuosa de captopril 1 mg/ml

Sinónimos

Composición

Fórmula patrón (0,1%)

Captopril	0,1 g
Excipiente:	
Agua purificada	csp 100 ml

Materias primas

Componente	Referencia estándar
Captopril	Ref. Mon. n.º 1.079
Agua purificada	Ref. Mon. n.º 0008

Material y equipo

Ningún material específico distinto al previsto en los procedimientos que se indican

Metodología

PN de elaboración de soluciones (PN/L/FF/007/00)

Método específico

Se hierve el agua purificada en un vaso de precipitados de cristal durante al menos 3 minutos, se deja enfriar y se disuelve 0,1 g de captopril en el agua purificada y hervida necesaria para llegar a 100 ml totales de fórmula

Entorno

No se requieren condiciones distintas a las especificadas en el PN de elaboración de soluciones

Envasado y conservación

Envasado

Envase de plástico PVC (policloruro de vinilo) translúcido de 100 ml

Condiciones de conservación

Conservar protegido de la luz, en nevera a 4 °C

Características del producto acabado

Es un líquido transparente, incoloro, insípido con ligero olor azufrado, de pH próximo a 3

Plazo de validez

En condiciones óptimas de conservación el plazo de validez de esta fórmula es de 30 días

Bibliografía

1. Parfitt K. The Complete Drug Reference. 32 ed. London: Pharmaceutical Press, 1999. p. 836-7.
2. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2003. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2003. p. 824-6.
3. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. 14ª ed. (2ª en español), Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1995.
4. USP 26, N.F. 21. United States Pharmacopeial convention. Inc, Rockville MD, 2003. p. 319-21.
5. Takemoto CK, Chu SA, Cheng MH, Corpuz RP. Stability of captopril in powder papers under three storage conditions. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 1799-801.
6. Chan D Sch, Sato AK, Claybaugh JR. Degradation of captopril in solutions compounded from tablets and standard powder. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 1205-7.
7. Pramari Y, Das Gupta V, Bethea C. Stability of captopril in some aqueous systems. *J Clin Pharm Ther* 1992; 17: 185-9.
8. Formulations. Captopril 0,75 mg/ml Oral Liquid. *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 1997; 1: 322.
9. Anaizi NH, Swenson C. Instability of aqueous captopril solutions. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50: 486-8.
10. Pereira CM, Tam YK. Stability of captopril in tap water. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49: 612-5.
11. Lye MYF, Yow KL, Lim LY, Chan SY, Chan E, Ho PC. Effects of ingredients on stability of captopril in extemporaneously prepared oral liquids. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54: 2483-7.
12. Nahata MC, Morosco RS, Hipple TF. Stability of captopril in liquid containing ascorbic acid or sodium ascorbate. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 1707-8.
13. Nahata MC, Morosco RS, Hipple TF. Stability of captopril in three liquid dosage forms. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 95-6.
14. Bpharm WJ, Ho PC. Stability of captopril in invert sugar solution. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23: 451-6.
15. Allen LV Jr, Erickson MA 3rd. Stability of baclofen, captopril, diltiazem hydrochloride, dipyridamole, and flecainide acetate in extemporaneously compounded oral liquids. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53: 2179-84.
16. Formulario Nacional. Primera Edición. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2003.
17. Castaño MT, Ruiz L, Vidal JL. *Monografías Farmacéuticas*. 1ª Ed. Alicante: Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Provincia de Alicante, 1988. p. 214-5.