

# ESTABILIDAD FISICOQUÍMICA Y MICROBIOLÓGICA DE DOS SOLUCIONES ORALES DE METADONA 10 MG/ML.

527

Álvaro Alonso, EA<sup>1</sup>; Lorenzo García, MP<sup>2</sup>; González Prieto, A<sup>3</sup>; Izquierdo García, E<sup>1</sup>; Tejedor Prado, P<sup>1</sup>; Rupérez Pascualena, FJ<sup>2</sup>; Aguilar Ros, A<sup>2</sup>; y Escobar Rodríguez, I<sup>1</sup>.

**Hospital Universitario Infanta Leonor** Hospital Virgen de la Torre

1. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Infanta Leonor.  
2. Facultad de Farmacia, Universidad Ceu San Pablo.

3. Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Infanta Sofía.



Universidad San Pablo

Hospital Universitario Infanta Sofía

## OBJETIVO

Estudiar la estabilidad fisicoquímica y microbiológica y determinar el período de validez de dos soluciones orales de metadona 10mg/ml (con y sin conservantes) en tres condiciones de conservación acondicionadas en envase cerrado y envase abierto.

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Se elaboraron dos soluciones orales de metadona 10mg/ml, una según **Formulario Nacional (FM-1)** y otra con agua conservante (**FM-2**).
- Se acondicionaron en viales y frascos de vidrio topacio previamente esterilizados. Se conservaron a  $5 \pm 3^\circ\text{C}$ ,  $25 \pm 3^\circ\text{C}$  y  $40 \pm 2^\circ\text{C}$ .
- Para emular el envase abierto las muestras se abrieron diariamente.
- Se siguieron las recomendaciones de las guías ICH y GERPAC: tres muestras independientes para cada análisis y 9 tiempos de muestreo para un seguimiento de 91 días (días 0, 7, 14, 21, 28, 42, 56, 70 y 91).

### Estudio de estabilidad fisicoquímica

Se determinó la concentración de metadona mediante **HPLC-UV** (**HPLC 1100 Agilent-Technologies**).

**CONDICIONES CROMATOGRAFICAS:**

- Columna Waters-Xterra™ RP18 (3,5µm;4,6x100mm) a 40°C.**
- Fase móvil: fosfato sódico (pH=10) y acetonitrilo (45:55)**
- Flujo de la bomba cuaternaria: 1,6 mL/min.**
- Volumen de inyección: 5µl.**
- Detección mediante DAD a  $\lambda = 254 \pm 16\text{nm}$ .**

Validación del método analítico

Estudio de degradación forzada (HCl 0,1M; NaOH 0,1M y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 3%)

Determinación de pH mediante pHmetro 744 Metrohm®

Análisis las características organolépticas, aspecto y limpidez.

### Estudio de estabilidad microbiológica

Se determinó si cumplían los criterios de aceptación de calidad microbiológica en productos no estériles según **Real Farmacopea Española**. Mediante recuento de microorganismos aerobios viables totales y específicos.

- $< 10^2$  UFC/mL de bacterias aerobias
- $< 10^1$  UFC/mL de hongos/levaduras
- Ausencia de *E. coli*

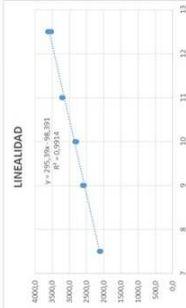
Método: recuento en placa

Abreviatura	Nombre de la placa	Microorganismos
Agar MCK	Agar MacConkey	Enterobacterias Bacilos no fermentadores
Agar CNA	Agar CNA (ac. nalidixico y colistina) con 5% sangre de cordero	Estafilococos Enterococos
Agar SCH	Agar Schaeffler con vitamina K y 5% sangre de cordero	Bacterias anaerobias
Agar SCG	Agar Sabouraud chloranfenicol y gentamicina	Hongos filamentosos Levaduras

Para la **FM-2** se realizó además el ensayo de eficacia de la conservación antimicrobiana.

## RESULTADOS

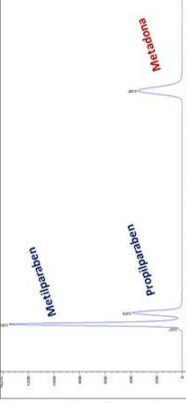
- El método fue selectivo y lineal. Los tiempos de retención fueron 4,1 minutos (metadona), 0,67 (metilparabén) y 0,82 (propilparabén).
- No se encontraron productos de degradación y se demostró insolubilidad en medio alcalino.



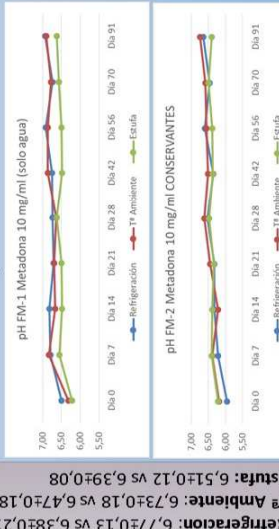
Fórmula	Linealidad	O.O	Pendiente	r <sup>2</sup>
Metadona 10mg/ml	7,5-12,5 mg/ml	-97,83	284,33	0,995

Precisión instrumental	Precisión inter-ensayo	
	Recuperación (%) ± RSD (%)	Recuperación (%) ± RSD (%)
0,33 % (n=10)	100,0 ± 1,27	98,5 ± 1,24

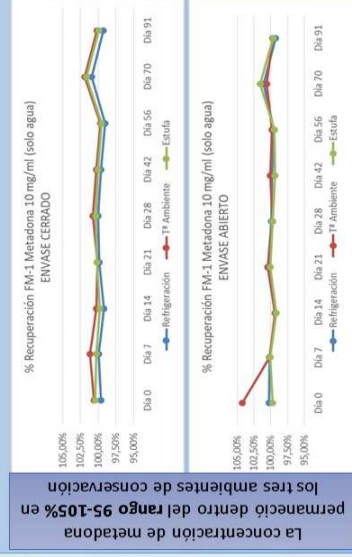


### pH medio



En el estudio microbiológico no se observó crecimiento microbiano en ninguna muestra analizada (el día 70 no se pudo cultivar debido al estado de alarma por SARS-CoV-2), por lo que todas las muestras cumplieron los criterios de aceptación de calidad microbiológica para fórmulas orales líquidas hasta tiempo final.

### % Recuperación metadona



Las características organolépticas permanecieron estables (incoloro, inodoro y sabor amargo) y se confirmó ausencia de partículas. No se han encontrado diferencias con el uso de conservantes.

## CONCLUSIONES

Las dos soluciones de metadona fueron física y microbiológicamente estables a  $5 \pm 3^\circ\text{C}$ ,  $25 \pm 3^\circ\text{C}$  y  $40 \pm 2^\circ\text{C}$  durante 91 días en frascos cerrados y abiertos previamente esterilizados.