1984

XXIX congreso nacional de la asociación española de farmacéuticos de hospitales

Alicante

TOMO I

ASOCIACION ESPAÑOLA
DE FARMACEUTICOS
DE HOSPITALES

PERFILES PLASMATICOS DEL METRONIDAZOL EN LA ADMINISTRACION RECTAL. INFLUENCIA DE EXCIPIENTES Y TIEMPO DE ALMACENAMIENTO

R. De Miguel, A. Aguirrezabal, A. Castañeda, C. Lacasa, M. L. Vilella, M. J. Yurrebasu.

Servicio de Farmacia. Hospital Civil. Bilbao.

Desde que en diciembre de 1980 fuera aprobado por la FDA el uso del Metronidazol para el tratamiento de infecciones graves producidas por bacterias anaerobias susceptibles a él, su utilización ha aumentado considerablemente, ya que éste antibiótico es eficaz frente a todos los anaerobios estrictos, así como a *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Haemophilus vaginalis*, *Balantidium coli*, *Campilobacter fetus*...

Aunque el metronidazol se ha venido administrando por perfusión I.V., vía oral, intravaginal y menos comúnmente rectal, las formas rectales no son todavía de uso generalizado, ni aún están comercializadas en España.

Los objetivos de este trabajo son, pues:

1. Determinar la concentración que alcanza el metronidazol en plasma cuando se administra por vía rectal, y ver, por tanto, si se puede contar con ésta vía para la administración de este agente antimicrobiano.
2. Comparar dichas concentraciones plasmáticas cuando en la elaboración de las formas rectales se han utilizado distintos excipientes.
3. Observar las modificaciones que tienen lugar cuando a estos supositorios se les somete a diferentes tiempos de almacenamiento.

Los tipos de excipientes utilizados fueron:

— Masa Estearinum (tipo B).
— Suppociere B.M.L.
— Suppocire AS 2.

Para llevar a cabo los ensayos «in vivo» realizados en este estudio se contó con la colaboración de tres individuos voluntarios sanos. Se eligieron personas jóvenes (su edad osciló entre los 23 y 29 años) y que contaran como requisito indispensable con un plexo hemorroidal lo más inalterado posible.

La administración de los supositorios a estos individuos se realizó después de que dichas formas hubieran estado 12 horas fuera del frigorífico, a temperatura ambiente.

Las tomas de sangre se hicieron de la vena cubital a las dos horas de administrado el supositorio y por el mismo espacio de tiempo hasta un total de cinco extraciones.

Para determinar la cantidad de metronidazol contenido en el plasma se utilizaron métodos microbiológicos mediante técnicas de difusión en medio sólido.

Primeramente obtuvimos una curva patrón preparando una solución de metronidazol, y a partir de ella una serie de diluciones cuya concentración iba de 499 mcg/ml., la más concentrada, a 0,015 mcg/ml., la más diluida.

A continuación se llenaron pocillos que habían sido excabados en placas con medio sólido y previamente sembradas con *Bacteroides fragilis fragilis*; después de cultivadas en campana de anaerobios se midieron los halos de inhibición del crecimiento que se habían producido alrededor de cada pocillo.

La relación diámetro de halo (m.m.) y concentra-

ción de metronidazol (Lg de la conc.) nos dieron como resultado estas representaciones (Figura 1 y 2).

La determinación de la concentración de metronidazol en plasma después de la administración de los supositorios se realizó con la misma técnica que la seguida para la solución madre. En éste caso los pocillos excabados en las placas se llenaron con el suero sanguíneo de cada individuo.

Tomando como referencia la curva patrón se determinaron las concentraciones de antibiótico que contenía cada muestra de suero en los distintos tiempos.

Tras obtener las tablas correspondientes a las tres formulaciones, observamos que en el caso de los supositorios elaborados con Masa Estearinum, las concentraciones plasmáticas alcanzadas en los tres individuos son muy similares (Figuras 3 y 4), mientras que en el caso del suppocire, tanto tipo B.M.L. como AS 2, los valores registrados muestran una disparidad relativa al voluntario número 1 en el primer caso (Figuras 5 y 6), y al voluntario número 3 en el segundo (Figuras 7 y 8) con respecto al individuo número 2.

La concentración máxima obtenida con cualquiera de los tres tipos de supositorios es bastante mayor que la encontrada por otros autores, de 8 a 11 mcg/ml., frente a 5 mcg/ml. que midieron Bergman y Arnold, administrándose el antibiótico en las mismas condiciones y proporciones en ambos casos.

Hemos confeccionado una gráfica (Figura 9) en la que recogemos la relación niveles plasmáticos-tiempo de las tres formulaciones. En el caso de los supositorios elaborados con suppocire AS 2 hacemos dos representaciones, una con los valores medios de los tres individuos y otra descartando los del individuo aberrante.

SOLUCION MADRE DE METRONIDAZOL

	Dilución de Metronid. — µg/ml.	Lg. de las concen — µg/ml.	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Media — m.m.
1	249,50	2,397	48	52	50	46	48	52	54	50
2	124,75	2,096	45	48	45	44	44	49	50	46,4
3	62,37	1,794	40	46	40	37	42	45	45	42,1
4	31,18	1,493	40	36	35	35	34	37	42	37
5	15,19	1,192	29	31	28	26	27	35	31	29,6
6	7,79	0,891	28	28	24	21	24	26	29	25,7
7	3,89	0,589	24	24	14	12	11	19	21	17,8
8	1,94	0,287	16	16	12	9	10	14	16	13,2
9	0,97	0,013	9	10	11	6	8	9	10	9
10	0,48	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11	0,24	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12	0,12	—	—	—	—	—	—	—	—	—
13	0,06	—	—	—	—	—	—	—	—	—
14	0,03	—	—	—	—	—	—	—	—	—
15	0,015	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Figura 1

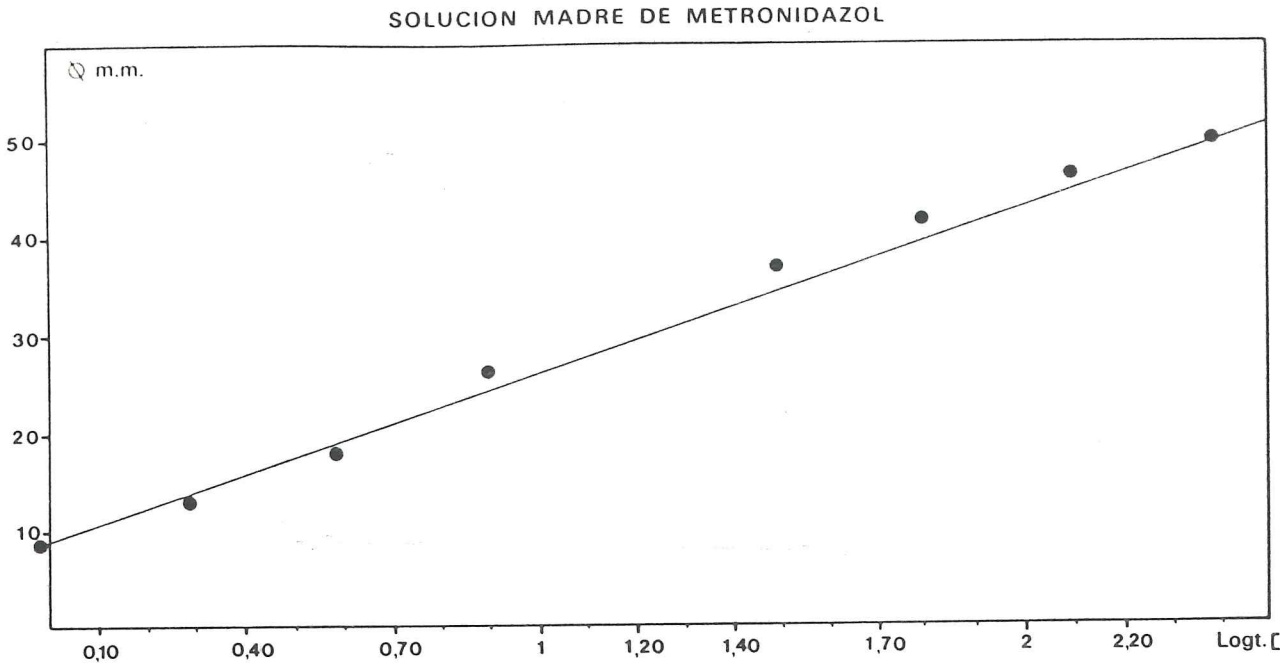


Figura 2

Con respecto al tiempo en el cual se alcanza la concentración máxima, y como queda reflejado en la gráfica anterior (Figura 9), éste varía de 2 a 6 horas según el tipo de formulación, siendo menor en el caso del Suppocire AS 2, y alcanzando los valores máximos con Masa Estearinum. Estos datos son semejantes a los recogidos por Bergman y Arnold, que muestran ser de 4 horas como promedio.

Con el fin de observar la influencia que el factor tiempo puede tener sobre la actividad del principio activo, se sometió a uno de los tres tipos de supositorios, y concretamente al fabricado con suppocire AS 2 a unos períodos de almacenamiento de 1, 3 y 5 meses. (Durante este tiempo se mantuvieron a una temperatura de 2 a 8° C.) Después de cada uno de estos períodos los supositorios fueron administrados a los mismos individuos. Al comparar las curvas concentración plasmática-tiempo obtenidas, vemos que su trazado se modifica con el envejecimiento. A tiempo 0, la concentración máxima se alcanza a las 2 horas de la administración de la droga (Figura 8), mientras que ésta se produce de 4 a 6 horas cuando habían transcurridos de 1 a 5 meses desde la fecha de su preparación (Figuras 10, 11, 12, 13, 14 y 15).

A tiempo 0 y 1 mes, las curvas sólo difieren en su primer tramo (de 2 a 4 horas), coincidiendo después en su trazado. En líneas generales, las curvas son muy similares, pero los valores de concentración plasmática descienden ligeramente al aumentar el tiempo de almacenamiento. Estos valores quedan reflejados en la figura 16. En ella se han descartado también los valores referentes al individuo número 3, por padecer éste habitualmente de constipación.

De todo ello podemos resumir las siguientes conclusiones:

1. Se ha demostrado una vez más que el Metronidazol es satisfactoriamente absorbido en el recto cuando se administra en forma de supositorios.
2. De los tres tipos de supositorios ensayados, el que proporciona mayor concentración pico en plasma es el elaborado con Masa Estearinum como excipiente.
3. En el caso de emplear suppocire en la fabricación de formas rectales, el tipo AS 2 conduce a una

SUPOSITORIOS DE MASA ESTEARINUM

Hora toma de muest.	Individuo n.º	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Media — Ø m.m.	Log — µg/ml.	Concent. metronid. — µg/ml.
2 h.	1	20	20	20	20	17	19,4	0,61	4,07
	2	21	22	20	20	20	20,6	0,68	4,78
	3	23	22	20	12	22	19,8	0,65	4,46
4 h.	1	25	25	25	27	26	25,6	0,97	9,33
	2	27	26	26	28	27	26,8	1,06	11,48
	3	27	27	25	30	27	27,2	1,06	11,48
6 h.	1	26	27	25	27	26	26,2	1,00	10
	2	27,5	27,5	25	29	28	27,4	1,08	12,02
	3	27,5	28	26	28	27	27,3	1,08	12,02
8 h.	1	22	21	22	22	25	22,4	0,79	6,16
	2	25	25	25	26	25	25,2	0,94	8,70
	3	27	28	25	25	26	26,2	1,00	10
10 h.	1	22	22	20	22	20	21,2	0,70	5,01
	2	23	23	25	20	22	22,6	0,79	6,16
	3	25	24	24	20	20	22,6	0,79	6,16

Figura 3

concentración máxima mayor que el tipo B.M.L.

4. El tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima es menor al administrar supositorios de suppocire AS 2 con respecto a los otros dos tipos de excipientes usados en este estudio.

5. La concentración máxima de principio activo que se alcanza en suero después de administrado el Metronidazol en forma rectal se ve disminuida cuando a dichas formas se les somete a un periodo de almacenamiento antes de su administración, si las comparamos con las utilizadas inmediatamente después de su elaboración.

SUPOSITORIOS DE SUPPOCIRE B.M.L.

Hora toma de muest.	Individ. n.º	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Media — Ø m.m.	Log — µg/ml.	Concent. metronid. — µg/ml.
2 h.	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	2	21	23	24	23	20	19	21,6	0,73	5,37
	3	21	20	22	20	17	23	20,5	0,67	4,68
4 h.	1	22	22	23	18	17	19,6	20,2	0,64	4,37
	2	25	27	28	26	24	26	26	0,99	9,77
	3	28	27	25	25	22	22	24,8	0,93	8,51
6 h.	1	22	23	21	21	20	22	21,5	0,73	5,37
	2	26	26	25	23	25	25	25	0,93	8,51
	3	27	27	25	25	27	25	26	0,99	9,77
8 h.	1	22	21	18	18	12	18	18,2	0,52	3,31
	2	25	22	25	25	25	21	23,8	0,87	7,41
	3	23	23	22	21	18	17	20,6	0,67	4,68
10 h.	1	22	20	19	19	19	15	19	0,58	3,80
	2	24	22	22	21	20	17	21	0,70	5,01
	3	20	21	21	20	21	20	20,5	0,67	4,68

Figura 5

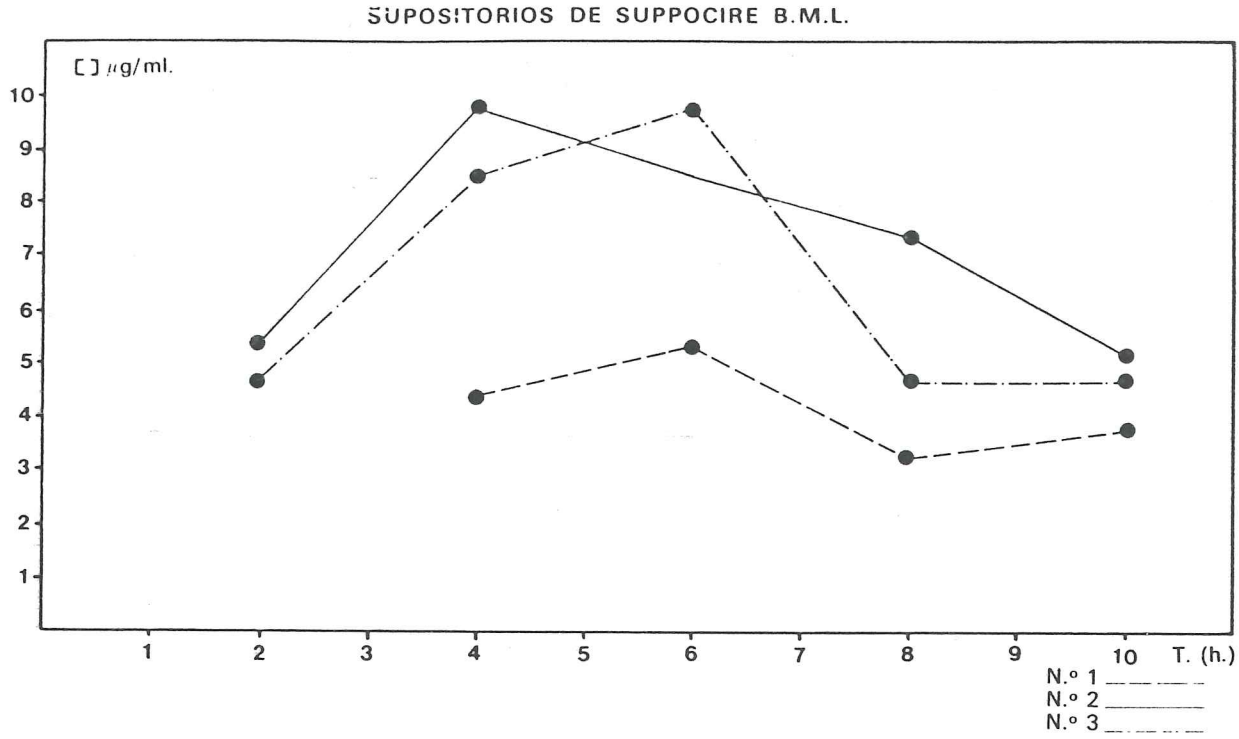

SUPOSITORIOS DE SUPPOCIRE B.M.L.
[ ] µg/ml.
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
T. (h.)
N.º 1
N.º 2
N.º 3

Figura 6

SUPOSITORIOS DE SUPPOCIRE AS 2X. T.º 0

Hora toma de muest.	individ. n.º	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Media Ø m.m.	Log µg ml.	Concent. metronid. µg ml.
2 h.	1	27	28	25	27	29	27,2	1,05	11,22
	2	25	26	27	28	29	27	1,05	11,22
	3	21	22	22	22	24	22,2	0,76	5,75
4 h.	1	26	27	25,5	25	27	26,1	0,99	9,77
	2	25	27	26	24	29	26,2	0,99	9,77
	3	23	25	22	20	26	23,2	0,82	6,60
6 h.	1	26	26	26	23	29	26	0,99	9,77
	2	23	23	25	23	28	24,4	0,90	7,94
	3	22	22	22	22	23	22,2	0,76	5,75
8 h.	1	26	24	24	23	24	24,2	0,88	7,58
	2	22	22	23	23	24	22,8	0,82	6,60
	3	20	20	23	16	18	19,4	0,61	4,07
10 h.	1	13	23	20	22	22	20	0,64	4,36
	2	17	17	17	20	21	18,4	0,56	3,63
	3	15	18	17	16	17	16,6	0,43	2,69

Figura 7

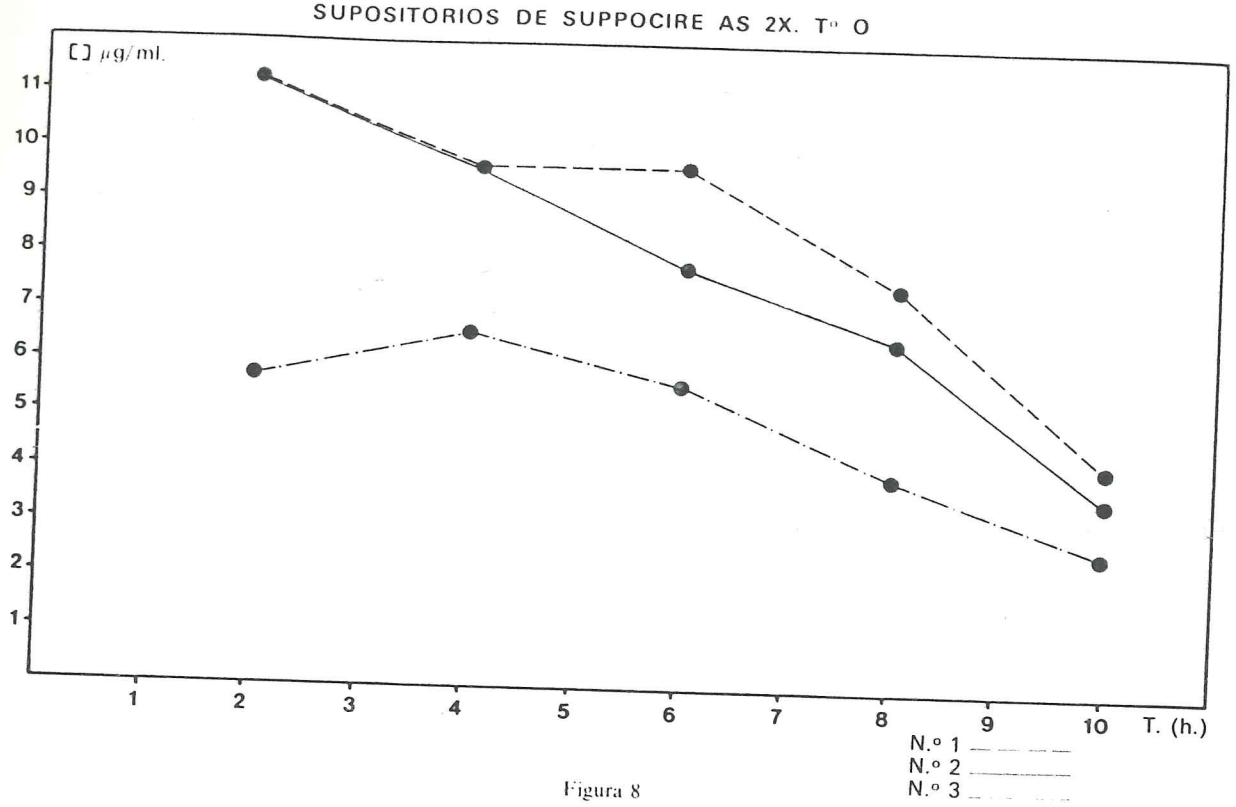


Figura 8

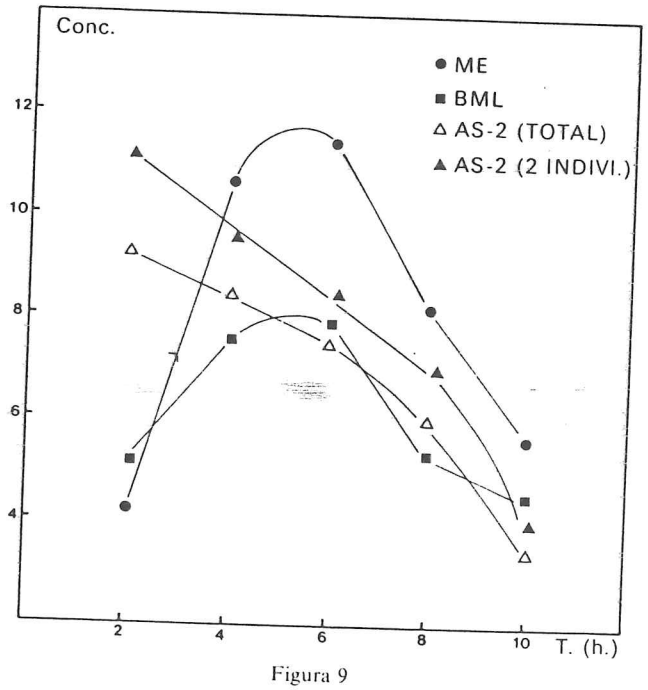


Figura 9

SUPOSITORIOS DE SUPPOCIRE AS 2X. T.º 1

Hora toma de muest.	Indivoduo n.º	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Media — ϕ m.m.	Log — µg/ml.	Concent. metronid. — µg/ml.
2 h.	1	25	26	25	25	26	25	25	25,3	0,94	8,70
	2	24	25	24	27	26	25	23	24,8	0,93	8,51
	3	17	14	17	17	17	20	17	17	0,47	2,95
4 h.	1	28	26	26	26	25	27	26	26,3	1	10
	2	25	24	26	26	27	27	25	25,7	0,98	9,55
	3	17	17	17	17	15	18	16	16,7	0,45	2,81
6 h.	1	22	27	26	25	25	28	25	25,4	0,95	8,91
	2	20	25	25	24	24	26	22	23,7	0,86	7,24
	3	15	15	15	16	17	19	16	16,1	0,41	2,57
8 h.	1	26	25	24	24	25	26	24	24,8	0,93	8,51
	2	25	24	24	24	24	24	20	23,6	0,86	7,24
	3	14	12	14	15	16	18	17	15,1	0,35	2,24
10 h.	1	22	22	22	22	23	24	23	22,6	0,80	6,30
	2	20	22	20	22	22	22	23	21,6	0,73	5,37
	3	12	10	12	13	14	17	15	13,3	0,24	1,74

Figura 10

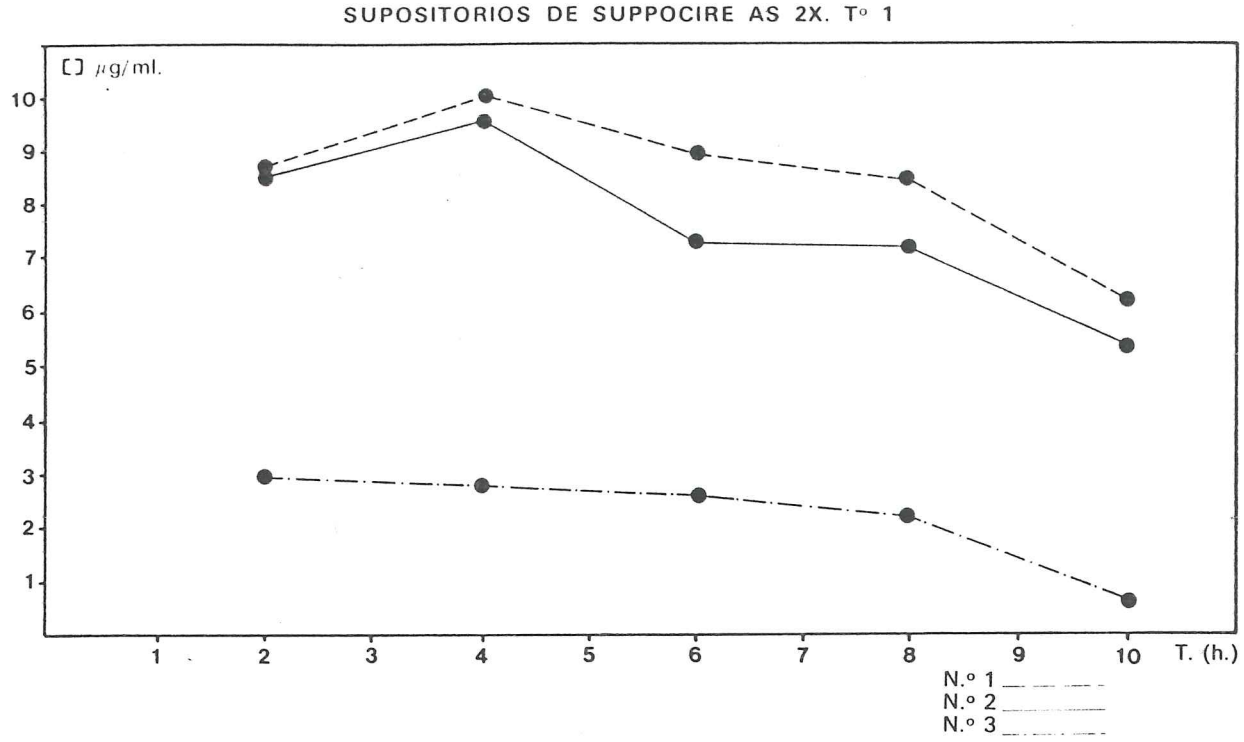

SUPOSITORIOS DE SUPPOCIRE AS 2X. T° 1
[ ] µg/ml.
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
T. (h.)
N.° 1
N.° 2
N.° 3

Figura 11

SUPOSITORIOS DE SUPPOCIRE AS 2X. T.º 3

Hora toma de muest.	Individ. n.º	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Media — ϕ m.m.	Log — µg/ml.	Concent. metronid. — µg/ml.
2 h.	1	23	25	25	23	25,5	24,3	0,89	7,76
	2	24	24	24	26	25	24,6	0,90	7,94
	3	20	19	20	20	20	19,8	0,64	4,36
4 h.	1	26	25	26,5	25	26	25,7	0,96	9,12
	2	24	23	26	25	26	24,8	0,93	8,51
	3	20	23	25	20	20	21,6	0,73	5,37
6 h.	1	20	25	26,5	22	26	23,9	0,87	7,41
	2	23	23	25	21	24	23,2	0,82	6,60
	3	19	20	20	17	21	19,4	0,61	4,07
8 h.	1	24	24	23	21	24	23,2	0,82	6,60
	2	19	21	24	21	23	21,6	0,73	5,37
	3	18	17	20	16	20	18,2	0,53	3,39
10 h.	1	21	22	21	20	23	21,4	0,72	5,25
	2	19	20	23	19	21	20,4	0,67	4,68
	3	18	17	19	16	19	17,8	0,52	3,31

Figura 12

SUPOSITORIOS DE SUPPOCIRE AS 2X. T.º 3

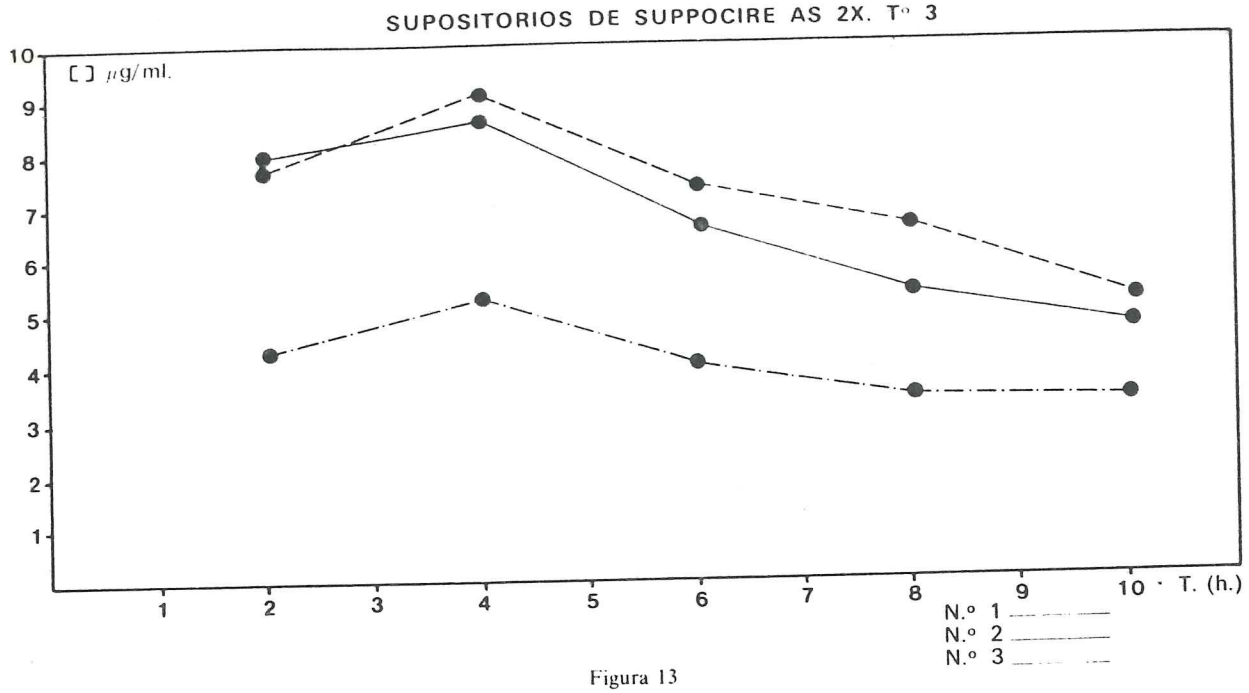


Figura 13

SUPOSITORIOS DE SUPPOCIRE AS 2X. T.º 5

Hora toma de muest.	Individuo n.º	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Diámetro halo — m.m.	Media — ø m.m.	Log — µg/ml.	Concent. metron. — µg/ml.
12,30 h.	1	22	24	25	24	23	23,6	0,85	7,07
	2	24	24	24	25	23	24	0,88	7,58
	3	24	23	24	24	23	23,6	0,85	7,07
4,30 h.	1	24	24	27	25	25	25	0,94	8,70
	2	24	22	26	25	23	24	0,88	7,58
	3	24	26	28	27	25	26	0,94	8,70
8,30 h.	1	18	21	27	23	21	22	0,76	5,75
	2	18	20	25	22	20	21	0,70	5,01
	3	18	22	25	22	21	21,6	0,73	5,37
12,30 h.	1	—	—	—	—	—	—	—	—
	2	—	—	—	—	—	—	—	—
	3	—	—	—	—	—	—	—	—

Figura 14

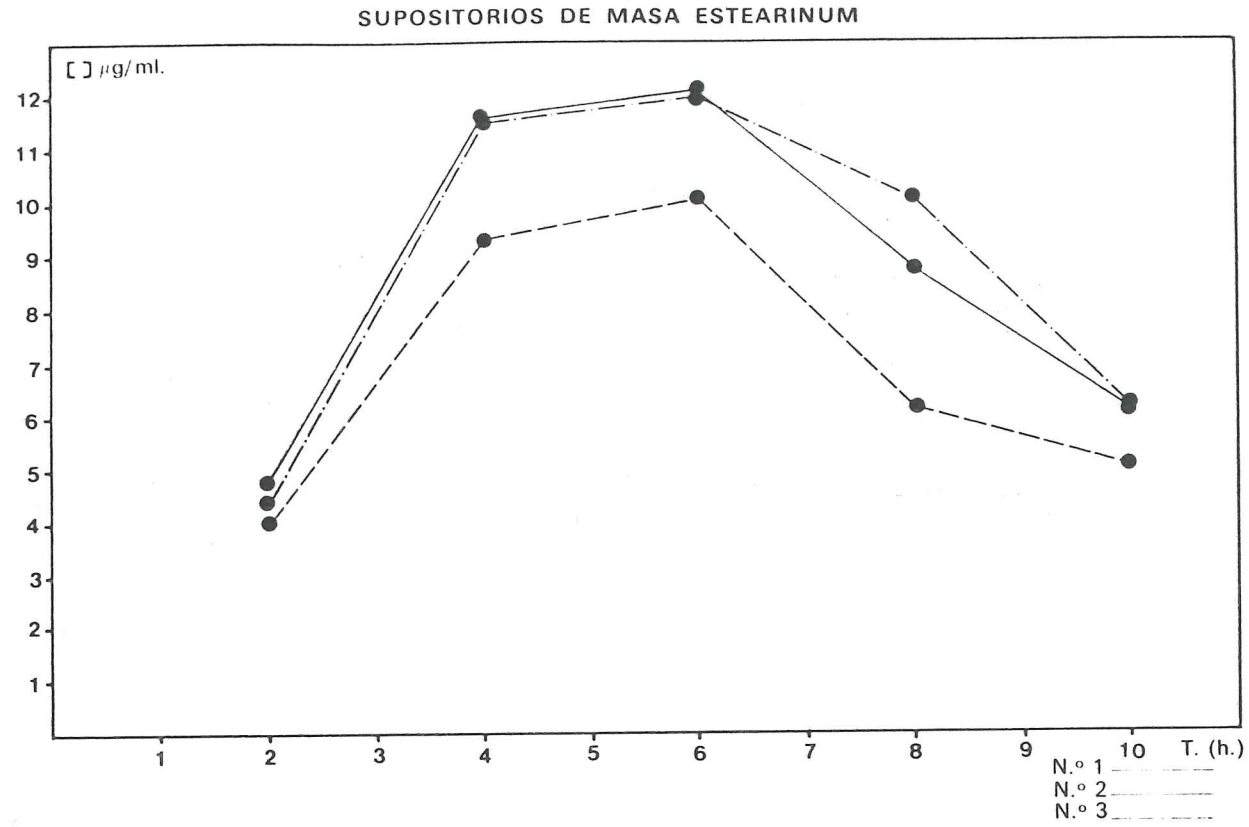

SUPOSITORIOS DE MASA ESTEARINUM
[ ] µg/ml.
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
T. (h.)
N.º 1
N.º 2
N.º 3

Figura 4

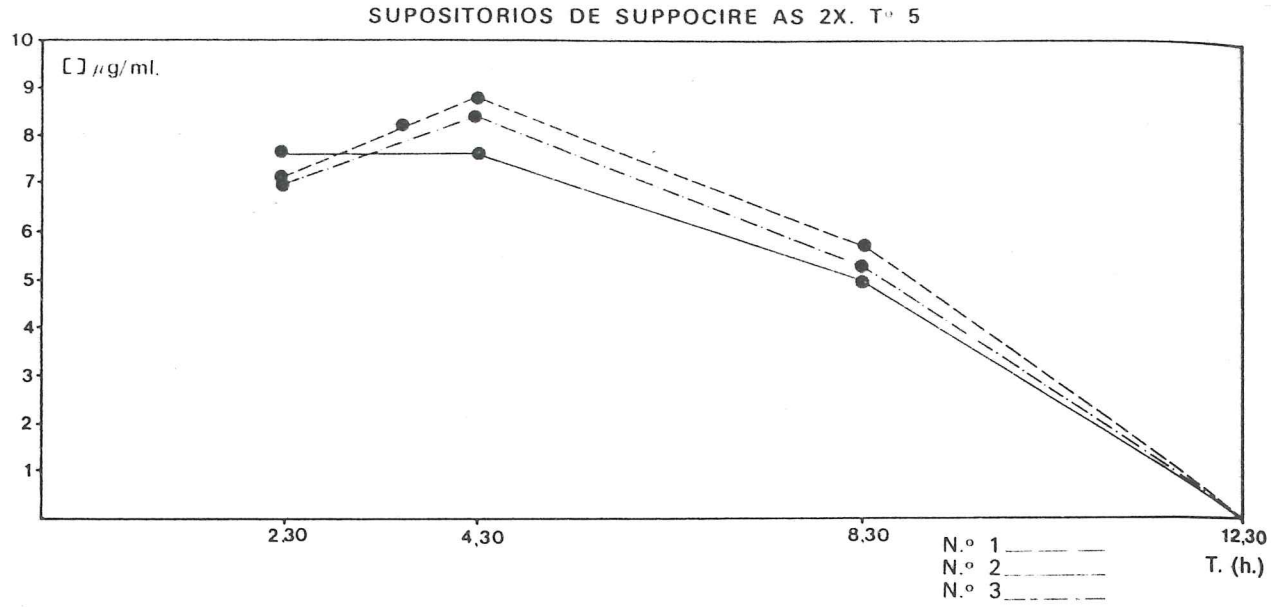


Figura 15

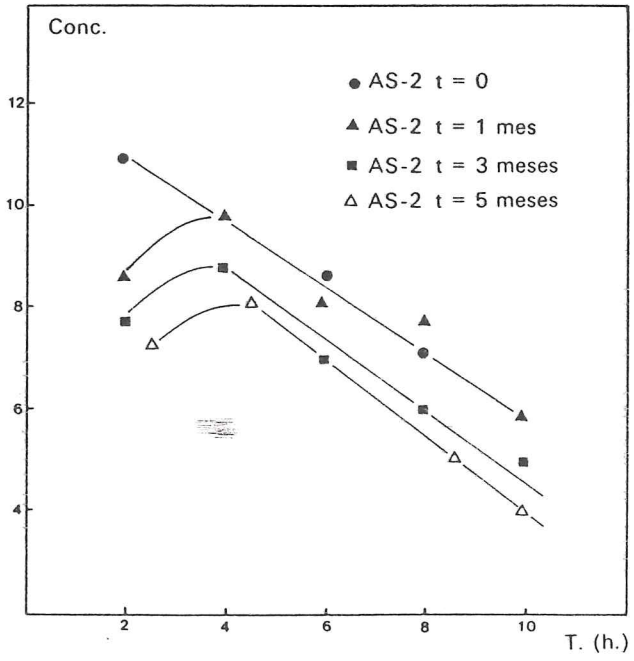


Figura 16

PERFILES PLASMATICOS DEL METRONIDAZOL EN LA ADMINISTRACION RECTAL. INFLUENCIA DE EXCIPIENTES Y TIEMPO DE ALMACENAMIENTO.

De Miguel R., Aguirrezabal A., Castañeda A., Lacasa C., Vilella M.L., Yurrebaso M.J.

Servicio de Farmacia. Hospital Civil de Bilbao. BILBAO.

El Metronidazol, compuesto perteneciente al grupo químico sintético de los nitroimidazoles, fué introducido en 1960 como el primer tricomonicida oral y en Diciembre de 1980 fué aprobado por la FDA el uso de ésta sustancia para el tratamiento de las infecciones graves producidas por bacterias anaerobias susceptibles a él.

Su administración se realiza por via oral, I.V., vaginal y rectal, siendo ésta última el tema de nuestro trabajo.

El objeto de éste, es por una parte el de determinar las concentraciones que alcanza el metronidazol en el plasma cuando se administra por via rectal, y por otro, observar la influencia que los excipientes utilizados en su elaboración, y las condiciones de almacenamiento pueden tener sobre la actividad del principio activo.

El material utilizado lo agrupamos de la siguiente forma: a) Individuos voluntarios sanos que se prestaron para la experiencia. b) Las formas farmaceuticas en cuestión. c) Gérmen sensible a éste antibiótico.

Una vez preparados los supositorios se administraron a un grupo de personas a las que se les hicieron varias tomas de sangre a distintos tiempos.

Se usaron métodos microbiológicos para determinar la cantidad de principio activo absorbido. El plasma obtenido de las extraciones se usó para llenar pocillos excavados sobre medio sólido en placas que habian sido inoculadas previamente con Bacteroides frágilis. Despues de incubadas éstas se midieron los halos de inhibición del crecimiento de dicho gérmen.

La concentración máxima obtenida en plasma con cualquiera de los tres tipos de supositorios fabricados con otros tantos excipientes fué mayor que la encontrada por otros autores. Por otro lado se observó que uno de los excipientes proporcionaba mejores resultados que los otros dos. Con respecto al tiempo de almacenamiento al que se sometieron a las formas rectales despues de su elaboración se concluyó que al aumentar éste disminuia la concentración máxima de principio activo alcanzado en plasma.

No escribir en este espacio

Compulsada con el original de fecha 8 de 1987 HOSPITAL CIVIL DE BILBAO SECCIÓN FARMACIA

JERINGAS PRECARGADAS PARA LA UVI DE CARDIOLOGICA

Aguirrezabal A.V.; Castañeda A.; De Miguel R.; Lacasa C.; Vilella M.L.; Yurrebaso M.J.

Hospital Civil de Bilbao. Servicio de Farmacia

El objeto de este trabajo es exponer las experiencias propias en la preparación de jeringas precargadas para utilizar en situaciones de urgencia con los siguientes medicamentos:

- Adrenalina clorhidrato 1/1000 (5 mg)
- Atropina sulfato 1/1000 (5 mg)
- Bicarbonato sódico 1 M (50 mEq)
- Cloruro cálcico 10% (1 g)
- Isoproterenol (5 mg)
- Noradrenalina 1/1000 (5 mg)

Con destino a la UVI de Cardiología de nuestro Hospital.

Así durante un mes y diariamente, se prepararon dos jeringas de cada medicamento menos para el Bicarbonato que fueron cuatro. En este periodo se realizaron estudios de estabilidad físico-química en las jeringas (cuya composición es polietileno y polipropileno) y controles microbiológicos.

Todos los principios activos fotosensibles se protegieron de la luz y se analizaron manteniendolos en las mismas condiciones de conservación en que se iban a utilizar en la UVI.

En los estudios de estabilidad se pidió la colaboración al laboratorio fabricante, menos en el caso de la Noradrenalina que fue analizada en el Servicio de Farmacia y del Bicarbonato sódico 1 M, del que disponíamos amplia bibliografía. El control de calidad microbiológico fue realizado en el Servicio de Microbiología del Hospital y dieron todas las muestras negativo. Los resultados de los análisis muestran que todos los medicamentos son estables durante un periodo no inferior a 10 días. Actualmente se preparan las jeringas una vez a la semana y siempre que se utilizan se repone inmediatamente el stock. En total han sido preparadas 754 jeringas en un periodo de 5 meses con resultados positivos de forma que otros Servicios nos las han solicitado para su carro de urgencias.

No escribir en este espacio