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.

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 10 folios
HOSPITAL CIVIL DE BILBAO
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

JERINGAS PRECARGADAS PARA LA UVI DE CARDIOLOGIA

A. V. Aguirrezabal, A. Castañeda, R. de Miguel, C. Lacasa, M. Vilella y M. J. Yurrebaso

INTRODUCCION

El Servicio de Cardiología solicitó al Servicio de Farmacia jeringas precargadas de bicarbonato sódico 1 molar, atropina, cloruro cálcico, isoprenalina y adrenalina para su utilización en situaciones de emergencia (paro cardíaco) en su Unidad de Cuidados Intensivos.

En estas situaciones el tiempo es un factor primordial, ya que puede producirse lesión cerebral anóxica irreversible de 3-6 minutos después de haber cesado el flujo sanguíneo cerebral adecuado.

Por ello las medidas mecánicas son esenciales y, asimismo, la utilización de éstos u otros fármacos, factor que viene limitado en estas situaciones por las presentaciones comerciales de todos ellos, y que hacen muy difícil su uso en un tiempo adecuado.

Por ello se vienen preparando estos medicamentos en jeringas de polipropileno, según las dosis requeridas.

OBJETO DEL TRABAJO

El objeto de este estudio es establecer la estabilidad de cada medicamento y realizar análisis para detectar una posible contaminación microbiológica, pirogénica, química y de partículas.

Está comprobado que la refrigeración contribuye a una mejor conservación de los medicamentos, pero debido a que las jeringas se van a utilizar en situaciones de emergencia esto no es práctico, y por ello se han mantenido a temperatura ambiente.

MATERIAL, METODOS Y PARTE EXPERIMENTAL

Se han utilizado jeringas de polipropileno de tres fabricantes:

1) ICO STERIL, referencia número 35T0926.
2) B. D. PLASTIPAK, Becton dickinson and co. LTD ref. n.º 8075 min. san.
3) FABERSANITAS, ref. n.º 60ME.

Cumpliendo todos los requisitos de la USP XX.

Los medicamentos son:

1) Bicarbonato sódico 1 M de Laboratorio Ibys.
2) Cl_2Ca al 10 por 100 Fórmula Magistral de Ibys.
3) Adrenalina ClH, amp. 1 mg/ml. Lab. Llorente.
4) Atropina sulfato, amp. 1 mg/ml. F. M. Llorente.
5) Isoprenalina sulfato 0,2 mg/ml. Aleudrina (R) de Lab. Boehringer Inhelheim.

El llenado de las jeringas se ha realizado en una cámara de flujo laminar horizontal magnehelic Dwyer instruments inc. catálogo n.º 2020, teniendo cuidado de eliminar siempre el aire que pueda quedar dentro.

Para el bicarbonato Na., además de ésto hemos mantenido primeramente las jeringas, agujas y la solu-

ción a 5° C durante una hora para comprobar como indican Patrick P. (1) y col. (1972) que se minimiza la pérdida de CO_2 durante el proceso de transferencia.

Finalmente, las jeringas se guardan en bolsas de papel, previamente esterilizadas por óxido de etileno, y se cierran con una cinta adhesiva de un color determinado que identifica al medicamento, además de mantener condiciones asépticas en su interior. También se acompaña de una etiqueta y se colocan todas las bolsas en otra mayor para su traslado al pabellón.

Durante el primer mes preparamos las jeringas todos los días con objeto de realizar los siguientes ensayos:

1) Test de esterilidad

Se han realizado los análisis microbiológicos como indica la USP XX (2) (1980). Investigación de gérmenes aerobios:

— Mueller Hinton Broth (Difco ref. 075701).
— Agar sangre triptona soja (oxoid code CM131).

Investigación de gérmenes anaerobios:

— Medio tioglicolato fluido (Difco ref. 0256-01).
— Agar brucella (USA) (oxoid code CM 691).

Investigación de hongos y levaduras:

— Agar Sabouraud modificado (Difco ref. 0747-01)

Los cultivos se han realizado siempre y de manera rutinaria con las jeringas devueltas del servicio y hasta un plazo de dos meses. Asimismo, el laboratorio (3) fabricante analizó bacteriológicamente las jeringas de isoprenalina, de hasta 35 días de preparación, de acuerdo a la USP XVIII.

El resultado de todos los análisis ha sido siempre negativo.

2) Test de pirógenos

Para el análisis de pirógenos hemos empleado la técnica LAL de Mallincrodt (4) para detección de endotoxina bacteriana con jeringas de doce días.

El material (5) utilizado aparece en la siguiente diapositiva.

El pH debe ser ajustado entre 6-7,5. Además, determinadas sustancias (6, 7) pueden inhibir la reacción de gelificación, de manera que es preciso realizar un control de inhibición por comparación de una serie de diluciones del producto con endotoxina y diluciones del agua con endotoxina. Así, en el caso del cloruro cálcico al 10 por 100 lo hemos diluido 1/10, como indican Fussellier (6) y colaboradores.

Todos los resultados han sido negativos.

3) Análisis de partículas

El análisis de partículas se ha realizado visualmente en el momento de preparación de cada jeringa y a lo largo de los demás ensayos, y solamente hemos consierado la utilización de un filtro en el caso de la isoprenalina, debido al alto número de ampollas que se abren. Por ello se ha utilizado un filtro de 0,22 micras de Sartorius.

TEST L.A.L. (PYROGENT)

Material:

— PH metro digital Crison.
— Baño de agua termorregulador Precis-term. (37° C).
— Agitador Vortex.
— Estufa calor seco 250° C.
— Cronómetros.
— Tubos 17 × 100 mm. estériles y apirógenos.
— Jeringas 5, 10 c.c. marca Fabersanitas, y de 1 y 50 c.c. de B. D.
— Acido clorhídrico purísimo 37% Herck; ref. 314.
— Hidróxido sódico puro A.R. (E.K.A.).
— Agua para inyección estéril y apirógena Travenol, lote T_{11}-I_{21} C_3.
— Reactivo Pyrogent de Mallincrodt, lote 4AF.
— Endotoxina E. coli lote 25919 strain 055:B5.
— Bicarbonato sódico 1M; atropina sulfato 1 mg/ml.; Cl_2Ca al 10%; Isoproterenol sulfato 0,2 mg/ml.; Adrenalina ClH 1 mg/ml. en jeringas de polipropileno (12 días).

4) Estabilidad

Los análisis de estabilidad de cloruro cálcico y bicarbonato sódico se realizaron en el Servicio de Farmacia y la adrenalina, atropina e isoprenalina se analizaron, tanto en el Servicio de Farmacia como en el laboratorio fabricante, al cual se solicitó la colaboración y se le enviaron muestras por correo.

La composición de todos los preparados nos ha sido facilitada por los laboratorios fabricantes.

BICARBONATO SODICO 1 MOLAR

Se ha preparado en jeringas ICO y B. D. con 50 meq.

Se midió el pH de las jeringas de polipropileno de ambos fabricantes, aproximadamente cada site días con un pH metro digital Crison.

Las concentraciones de bicarbonato sódico y carbonato sódico se obtuvieron por titulación con ClH 0,5 N (Ac. clorhídrico purísimo 37 por 100. Merck ref. 314), usando como indicadores fenolftaleina al 1 por 100 en alcohol y anaranjado de metilo al 0,1 por 100 de Panreac.

De acuerdo con la USP XX (II) la inyección de bicarbonato sódico contiene no menos del 95 por 100 y no más que el 105 por 100 de la cantidad señalada de bicarbonato sódico, y el pH máximo debe ser de 8,5.

En el análisis que propone la USP XX para la valoración del bicarbonato sódico se utiliza como indicador el anaranjado de metilo y todo se valora como bicarbonato sin tener en cuenta la cantidad de carbonato formado, de tal manera que el único factor limitante es el pH que se establece en 8,5.

En la siguiente tabla está representado el cambio del pH en jeringas de polipropileno BD, a temperatura ambiente, que ha sido determinado hasta los 133 días. El pH de 8,5 se alcanza aproximadamente en 115 días.

Las concentraciones de bicarbonato y carbonato en ambas jeringas aparecen en la siguiente tabla, y en la siguiente se expresa el cambio del pH de la solución durante 28 días, tanto cuando se transfieren a temperatura ambiente o previamente en nevera. Sin embargo, estas diferencias no son significativas.

También se realizó un análisis espectofotométrico (8) de las soluciones en jeringas de ambas casas a los 20, 45 y 60 días. La solución mantenida en las jeringas de BD mostró los mismos trazos espectofotométricos (espectofotómetro Perkin-Elmer 551) de la solución patrón; sin embargo, la solución procedente de las jeringas ICO mostró una absorbancia en el rango de 260-300 nm, que puede atribuirse a una contaminación del plástico o de la goma del émbolo.

ATROPINA

Se preparan en jeringas fabersanitas con 1 mg. La composición cualitativa de las ampollas de atropina es: atropina, ClNa. R.A., clorobutanol Q.P., ClH y agua destilada para inyección (pH 3,5-4,5).

La valoración del principio activo la realizó el laboratorio (9) siguiendo la técnica descrita en la farmacopea Europea: Valoración de bases orgánicas en medio no acuoso con ácido perclórico 0,05 N previa extracción con cloroformo a pH = 9,y determinando el punto de equivalencia por potenciometría.

Analizaron todas las jeringas que se les enviaron durante un período de 30 días haciendo valoraciones desde que la jeringa llevaba precargada 12 días hasta 34 días.

Los valores están comprendidos en todos los casos entre el 95 por 100 y 103 por 100. Asimismo, todas tienen un pH comprendido entre 3,5 y 4,5 cumpliendo todos los datos las normas de la USP XX.

Asimismo, se hizo un espectro de absorción ultravioleta (con un espectofotómetro Perkin Elmer 551) en sulfúrico 0,1 N (11) a los 25 días, y se observa que el trazo se mantiene igual que el patrón.

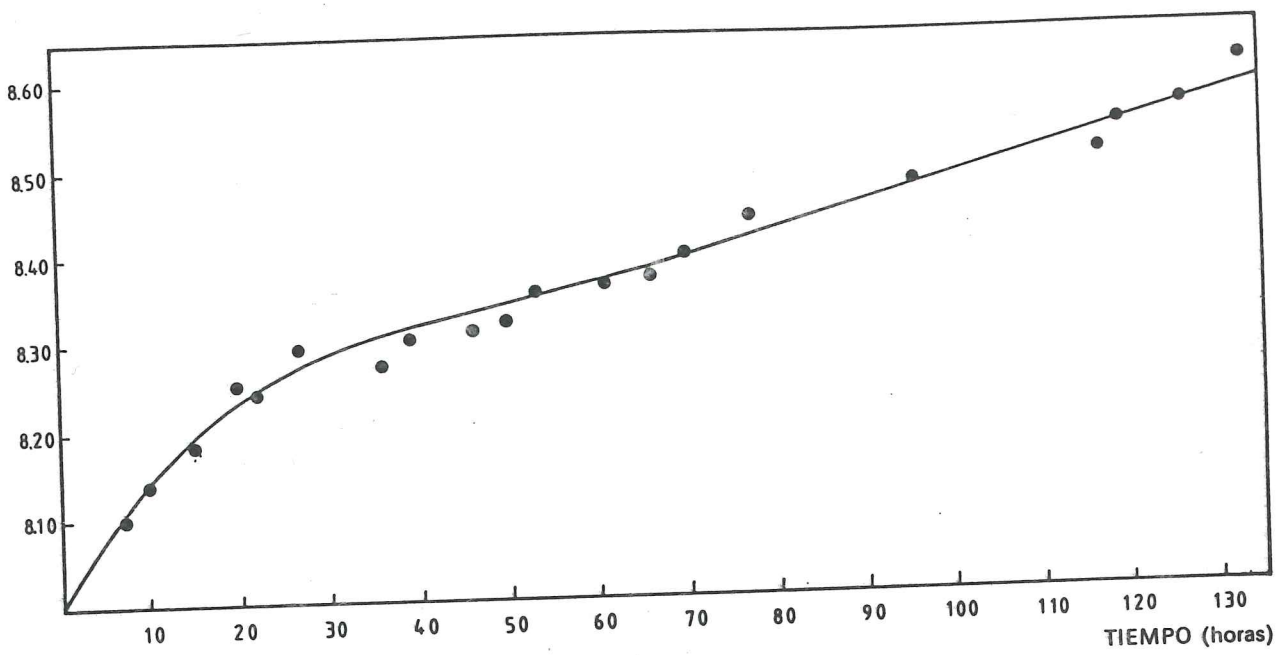
CLORURO CALCICO

Se prepara en jeringas fabersánitas con 1 g. de Cl_2Ca. 2 H_2O. Se ha valorado como indica la Farma-

CAMBIO EN EL pH Y CONCENTRACIONES DE BICARBONATO Y CARBONATO SODICO DE LA SOLUCION DE BICARBONATO SODICO 1M, REENVASADA EN JERINGAS DE POLIPROPILENO ICO Y B.D.

		pH		Conc. Carbonato sódico G/100 ml.		Conc. Bicarbonato sódico G/100 ml.		% de Bicarbonato	
Patrón		7,99		0,31		8,42		96,5	
Días		B.D.	ICO	B.D.	ICO	B.D.	ICO	B.D.	ICO
7	o	8,10	8,12	0,42	0,40	8,23	8,20	95,1	95,4
	x	8,05	8,05	0,48	0,42	8,23	8,23	94,6	95,1
10	o	8,14	8,15	0,70	0,63	7,97	7,90	91,9	92,7
	x	8,13	8,10	0,57	0,55	8,04	8,07	93,4	93,6
20	o	8,25	8,26	0,76	0,76	7,80	7,87	91,2	91,2
	x	8,23	8,23	0,74	0,72	8,06	7,96	91,5	91,8
28	o	8,30	8,32	0,81	0,85	7,80	7,79	90,6	90,2
	x	8,27	8,27	0,81	0,84	7,74	7,75	90,6	90,3
39	o	8,30	—	0,82	—	7,72	—	90,4	—
46	o	8,31	8,30	0,88	1,03	7,73	7,49	80,8	87,9
53	o	8,35	8,29	1,00	1,00	7,65	7,56	88,4	88,3
61	o	8,36	8,32	1,06	1,11	7,59	7,50	87,7	87,2

o = El bicarbonato sódico se transfiere a las jeringas a 25° C.
x = Se mantiene previamente la solución, jeringas y agujas a 5° C, durante 1 hora.



Cambio en el pH de la solución de bicarbonato sódico en jeringas de polipropileno 3 D.

CAMBIO EN EL pH DEL BICARBONATO SODICO 1M, EN JERINGAS DE POLIPROPILENO B.D. E ICO, CON EL TIEMPO, SIENDO TRANSFERIDA LA SOLUCION A TEMPERATURA AMBIENTE, Y MANTENIDA PREVIAMENTE A 5° C

	pH Patrón 7,99			
	T.ª ambiente		Nevera	
Días	B.D.	ICO	B.D.	ICO
7	8,10	8,12	8,05	8,05
10	8,14	8,15	8,13	8,10
20	8,25	8,26	8,23	8,23
28	8,30	8,32	8,27	8,27
39	8,30	—	—	—
46	8,31	8,30	—	—
53	8,35	8,29	—	—
61	8,36	8,32	—	—

copea Europea y la USP XX, mediante complexometría con EDTA sódico (de Panreac) y utilizando como indicador mezcla compuesta de calcón (Sigma).

Se determinó el cloruro cálcico de las jeringas a los 12, 27, 58, 73 y 94 días de su preparación variando su contenido desde el 97,4 por 100 hasta el 103,8 por 100 de cloruro cálcico dihidratado. El pH de todas ellas está comprendido entre 6,03 y 6,45.

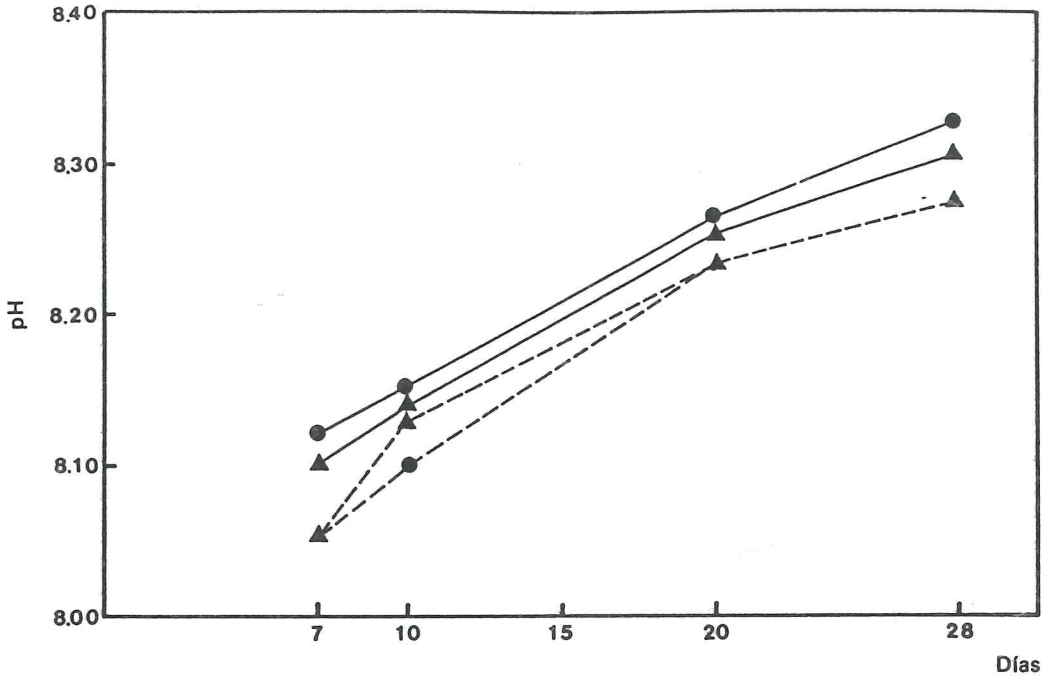
Asimismo, hicimos una determinación espectofotométrica a los 14, 28 y 170 días manteniéndose el espectro igual que el patrón.

ISOPRENALINA SULFATO

Se prepara en jeringas BD con 3 mg.

El laboratorio (13) realizó los análisis con jeringas precargadas en un plazo de 17 a 35 días de su preparación, y éstos son:

1) Color: máximo grado 1 de la escala amarilla de dicromato K.
2) pH: 3,2 a 4,2.
3) Contenido de isoprenalina: determinación colorimétrica con molibdato amónico al 5 por 100. 186-214 μg/ml. (93 por 100 a 107 por 100).
4) Contenido en pirosulfito: valoración con iodo. Mínimo 0,05 por 100.
5) Cromatografía en papel: correspondiente al standard. El espectro ultravioleta en sulfúrico 0,1 N es semejante al patrón, con jeringas de 10 y 17 días.



ADRENALINA

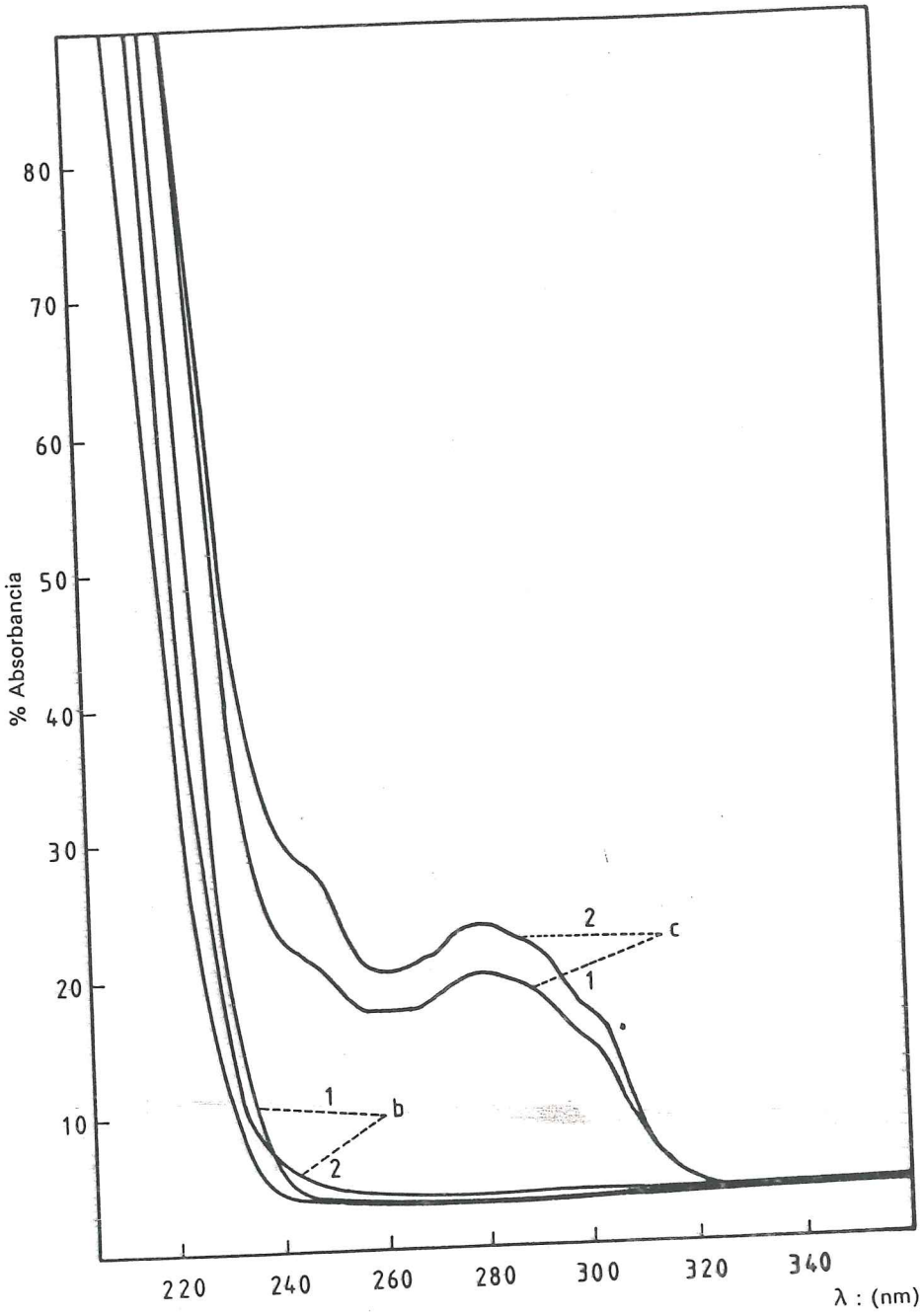
Se prepara en jeringas fabersánitas con 1 mg.

El laboratorio preparador realizó análisis mediante espectofotometría UV a 280 nm en ClH 0,1 N, así como medidas de pH en jeringas preparadas de 12 a 35 días indicando en todos los casos que la estabilidad era correcta.

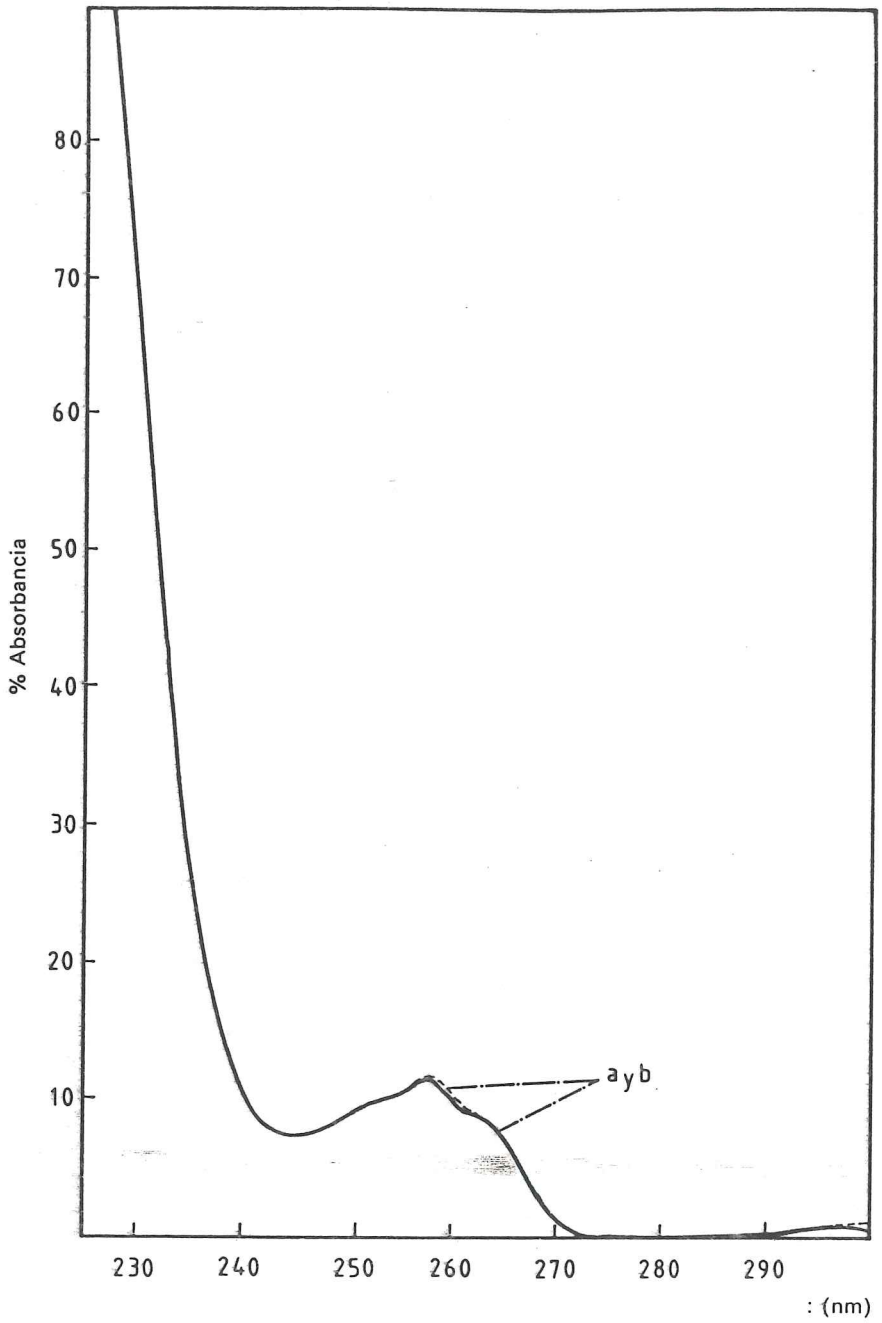
Asimismo, no se observaron cambios de coloración en las jeringas protegidas de la luz que llevaban este tiempo. Sin embargo, hay comunicaciones que indican que puede haber una pérdida de actividad incluso de 50 por 100, aunque las soluciones permanezcan incoloras. La USP XX propone ensayos de estabilidad mediante polarimetría, y Del Pozo indica también análisis farmacológicos, técnicas que no tenemos posibilidad de realizar; pero tenemos información sobre análisis de Adrenalina en inyectables mediante cromatografía líquida de alta resolución (14), de tal manera que se espera tener estos resultados para conocer exactamente su estabilidad.

CONCLUSIONES

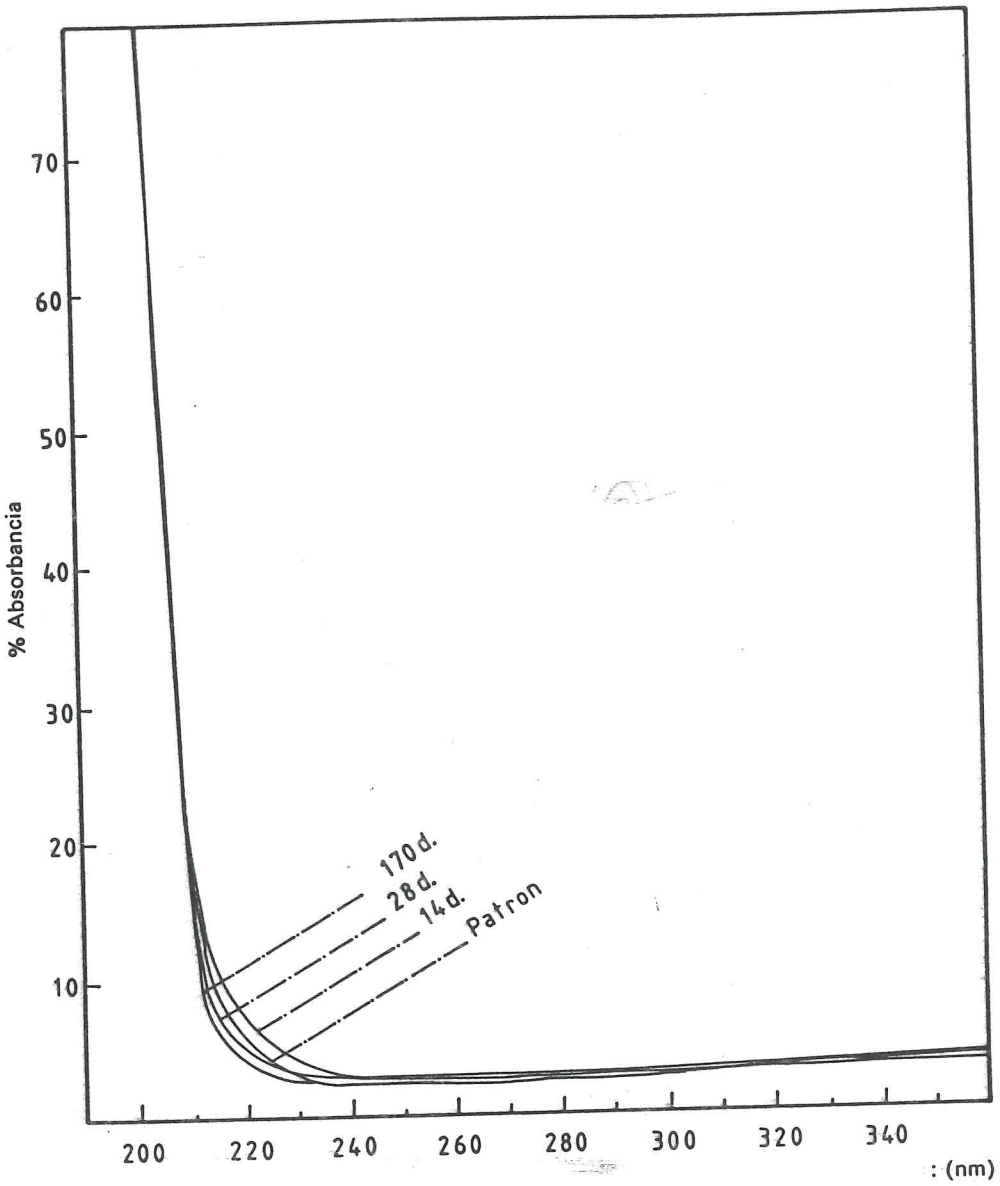
1. Los test de esterilidad en un plazo de dos días hasta dos meses han determinado siempre que no hay crecimiento, así como los análisis de pirógenos.
2. Sólo se han visualizado la presencia de partículas en el caso de las jeringas de sulfato de isoprenalina, debido al alto número de ampollas que se abren; por ello se aconseja en este caso la utilización de un filtro de poro adecuado.
3. Los espectros ultravioletas de los distintos medicamentos en jeringas de polipropileno no sufren modificaciones respecto al patrón, salvo en el caso del Bicarbonato sódico en jeringas ICO, lo que puede atribuirse a una contaminación por el plástico o la goma del émbolo.
4. En nuestro Servicio de Farmacia preparamos las jeringas una vez a la semana, y cada vez que se utilizan.
5. Sería interesante que la industria preparase estos medicamentos en jeringas precargadas como ya existen en otros países.



Espectros de absorción del Bicarbonato sódico 1M. a: solución patrón; b: 20 y 60 cl. jeringas B.D.; c: 20 y 45 d. jeringas ICO.



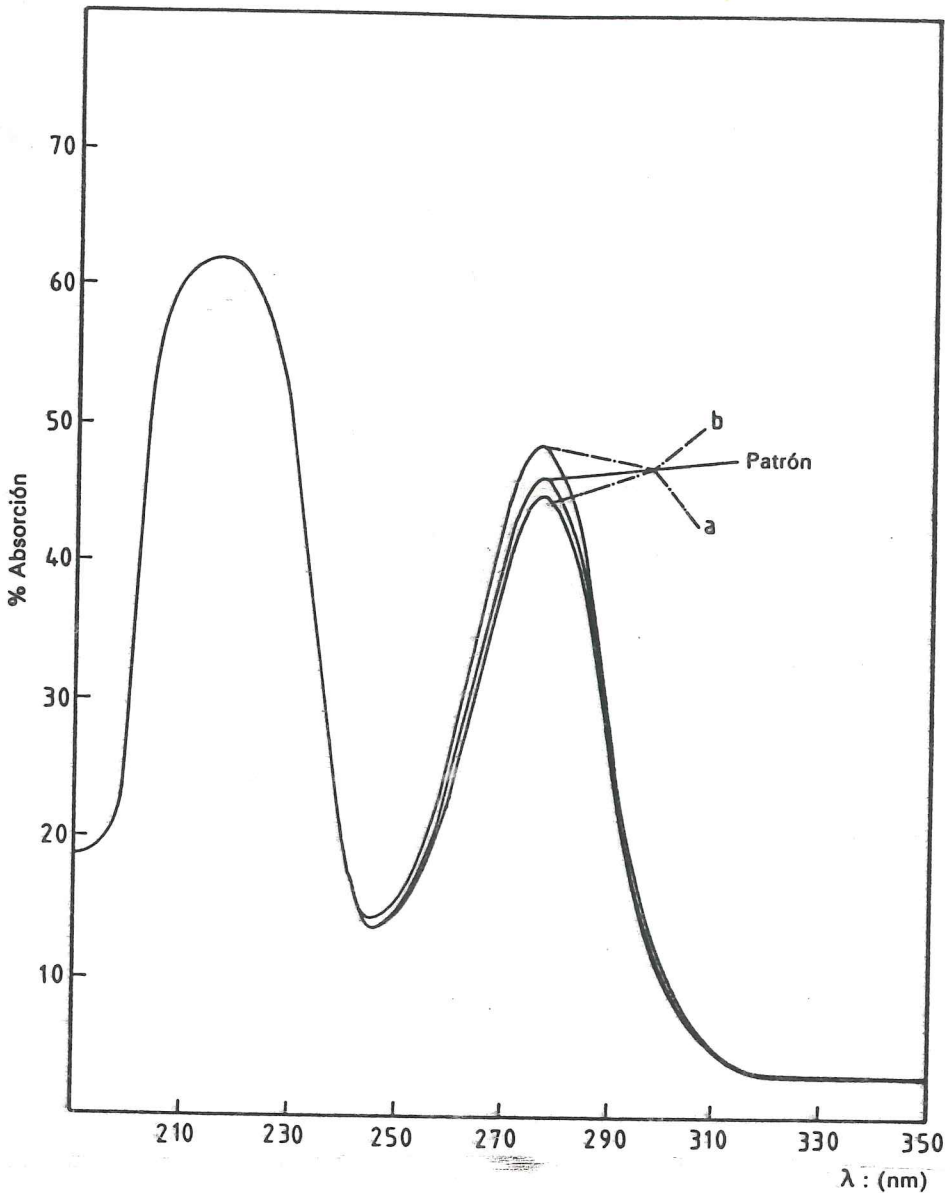
Espectros de absorción correspondientes a una solución de atropina 1% ; a: patrón y b: envasada 25 días en jeringa de polipropileno (Fabersanitas).



Espectro del Cloruro cálcico 10%.

BIBLIOGRAFIA

1. De Luca, P. P. and Kowalsky, R. J. (1972): «Problems arising from the transfer of sodium Bicarbonate injection from ampuls to plastic disposable syringues». *Am. Journal of Hospital Pharmacy*. Vol. 29.
2. USP National Formulary 1980.
3. Comunicación personal. Laboratorios Boheringer Sohn Ingelheim 1984.
4. Procedimiento LAL. Test Mallincrodt 1984.
5. Moreno, J. L. (1982): Comunicación personal sobre esterilización del material plástico.
6. Fussellier et al. (1977): «Le test limulus». *R. Sci. Techn. Pharm.* T6, n.° 6.



Espectro de absorción del sulfato de isoprenalina (inyección).
a y b: reenvasada 10 y 17 días en jeringas de polipropileno B.D.

7. Aguirrezábal, A. V. (1984): Curso monográfico de doctorado. Determinación de pirógenos en Bicarbonato sódico 1 Molar.
8. Hicks, C. H. I.; Gallardo, J. P. B. and Guillory, J. K. (1972): «Stability of sodium bicarbonate injection stored in polypropilene syringes». *Am. Journal of Hospital Pharmacy*. Vol. 29.
9. Comunicación personal Laboratorio Llorente (1984).
10. Farmacopea Europea. Vol. II (1971).
11. Clarke, E. G. C.: «Isolation and identification of drugs». Vol. I (1974).
12. Vidal Dictionnaire 59 ed. (1983).
13. Pozo, A.: Farmacia Galénica Especial, Tomo I (1969).
14. Subrt, J. and Slais, K. (1983): «Contribution to drug analysis VIII, Control of the content of adrenaline in the solution and injections by means of high performance liquid chromatography Cesk». *Farm.* 32/5 156-159.