

ESTABILIDAD DE UNA MEZCLA DE ETOMIDATO Y PENTOTAL PARA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA EN BOLO

Valverde Molina, F., *Doctor en Farmacia, Jefe de Sección*; Hernández Hernández, G., *Licenciada en Farmacia, Residente III*; Muñoz Castillo, M., *Licenciado en Medicina, Jefe de Sección*; Novales Durán, J., *Licenciado en Farmacia, Adjunto*; Gallego Fernández, C., *Licenciada en Farmacia, Adjunta*.

Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga.

Palabras clave:

Etomidato. Pentotal. Tiobarbital. Estabilidad. HPLC.

Resumen:

El objetivo de este trabajo ha sido la evaluación de la compatibilidad fisicoquímica y estabilidad a temperatura ambiente de una mezcla binaria preparada para la administración en bolo i.v. de etomidato (2 mg/ml) y tiopental (50 mg/ml) utilizada por el servicio de anestesia para partos anestésicos. Se han determinado posibles alteraciones *de visu* (cambio de coloración y aparición de precipitados), pH de la mezcla y cualificación de ambos principios activos a distintos tiempos en una muestra preparada a partir de las especialidades farmacéuticas Hypnomylate® 20 mg ampollas y Pentotal® sódico vial de 0,5 g, almacenada a temperatura ambiente en vial de vidrio transparente. Ambos principios activos se han cuantificado por cromatografía líquido-líquido de alta resolución HPLC.

Se ha fijado como criterio de estabilidad que la muestra mantuviera más del 90% de riqueza de la concentración inicial. Los resultados muestran que la mezcla es estable a temperatura ambiente hasta seis horas después de la preparación.

STABILITY OF A MIXTURE OF ETOMIDATE AND PENTOTHAL FOR BOLUS INTRAVENOUS ADMINISTRATION

Key words:

Etomidate. Pentothal. Thiobarbital. Stability. HPLC.

Summary:

An evaluation was made of the physical-chemical compatibility and stability at room temperature of a binary mixture prepared for the administration by i.v. bolus of etomidate (2 mg/ml) and thiopental (50 mg/ml), used by the anesthesia service for delivery anesthesia. We determined possible visual alterations (color changes and precipitation), pH of the mixture and the quality of the two active principles at different times, in a sample prepared from the pharmaceutical preparations Hypnomylate®, 20 mg vials and sodium Pentothal®, 0.5 g vial, stored at room temperature in a transparent glass vial. Both active principles were quantified by liquid-liquid chromatography in high-resolution HPLC.

The stability criterion was conservation of more than 90% of the initial concentration. The results showed that the mixture was stable at room temperature up to six hours after preparation.

Farm Hosp 1999;23(6):357-360

Correspondencia: Esteban Valverde Molina. Servicio de Farmacia. Hospital Materno Infantil. Arroyo de los Ángeles, s/n. 29011 Málaga.

Fecha de recepción: 23-4-99

Este estudio fue presentado de forma resumida como comunicación al XLIII Congreso de la SEFH. Granada, 1998.

Farm Hosp 1999;23(6):357-360

INTRODUCCIÓN

En anestesia general es importante una primera fase de inducción rápida. En la actualidad lo habitual es el uso de anestésicos por vía i.v. en intervenciones quirúrgicas, existiendo diferentes esquemas de utilización

Tabla 1. pH medidos en la mezcla de etomidato y tiopental

											Media	DS	CV (%)
Tiempo (h)	0	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	4	8	12			
pH	11,16	11,24	11,23	11,24	11,25	11,13	11,03	10,49	10,48	10,45	11,02	0,29	2,62

que varían de acuerdo con el tipo de cirugía y protocolos establecidos. Un protocolo muy generalizado es comenzar la anestesia con inducciones rápidas utilizando fármacos administrados intravenosamente; entre los más empleados se encuentran el tiopental y el etomidato.

El tiopental sódico (C₁₁H₁₇N₂NaO₂S.5-etil 5-(1-metilbutil) 2-thiobarbitúrico sódico) es un barbitúrico de acción rápida y ultracorta que origina a los diez-quince minutos de su administración una intensa acción depresora y anestésica que dura unos veinte-treinta minutos. Provoca depresión cardiorrespiratoria y la extravasación puede producir necrosis tisular (1). Se presenta como un polvo blanco cristalino, higroscópico, con un ligero sabor a ajo, muy soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol e insoluble en éter. Para que la solución sea estable debe ajustarse el pH entre 10-11.

El etomidato (C₁₄H₁₆N₂O₂[R-(+) etil 1- α metilbenzil] imidazol 5-carboxilato) es un hipnótico derivado del imidazol, de acción rápida y corta, aproximadamente su efecto dura de seis a diez minutos y como anestésico tiene un gran margen de seguridad debido a su fácil eliminación; así la recuperación de la anestesia es rápida y sin ningún tipo de secuelas. Su vida media es aproximadamente de setenta y cinco minutos y no provoca depresión respiratoria ni cardiovascular. Los efectos adversos más frecuentes son los movimientos mioclónicos musculares involuntarios, inhibición de la función adrenocortical, reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia (2). Se presenta como cristales no higroscópicos y su solubilidad en agua es de 0,0045 mg/ml a 25° C. El objetivo de nuestro trabajo fue determinar la compatibilidad de dicha mezcla i.v. dado que en nuestro hospital se planteó la posibilidad de utilizar conjuntamente tiopental sódico y etomidato en partos anestésicos, ya que el pentobarbital reduce la mioclonia al tiempo que potencia el nivel anestésico del etomidato (3).

MÉTODO

Para establecer la compatibilidad y estabilidad de la mezcla se han determinado: posibles alteraciones *de visu* (cambio de coloración y aparición de precipitados), variaciones de pH de la mezcla y cuantificación mediante HPLC de ambos principios activos a distintos tiempos en una muestra preparada a partir de las especialidades farmacéuticas Hypnomidate® 20 mg/10 ml ampollas y Pentotal® sódico vial de 500 mg (4).

Reactivos

Todos los disolventes utilizados son de calidad HPLC: acetonitrilo (Merck, ref. 100030), metanol (Merck, ref. 106007) y agua (Merck, ref. 115333). Se filtraron previamente mediante un sistema Supelco Inc. a través de una membrana de nylon de 47 mm y 0,45 micras y fueron desgasificados por burbujeo de helio.

Como estándar para preparación de la curva de calibración se utiliza etomidato (lot. V890-229) suministrado por Janssen Pharmaceutica y pentotal sódico Abbott (lote 02 26055TF); como estándar interno se utiliza fenobarbital ácido Merck.

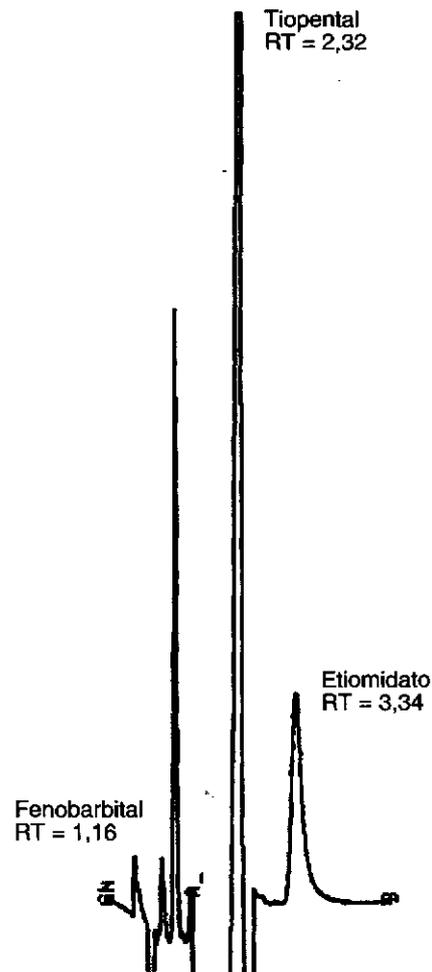


Figura 1.—Cromatograma de la muestra por HPLC.

Tabla 2. Concentraciones de etomidato

Tiempo (horas)	1.ª deter.	2.ª deter.	3.ª deter.	4.ª deter.	Media	DS	CV (%)
0	20,86	19,36	20,19	20,18	19,91	0,39	2,69
0,25	19,26	19,97	21,88	19,48	20,15	1,03	5,13
0,5	21,39	19,47	21,74	19,84	20,61	0,97	4,72
1	20,04	19,64	20,84	19,31	19,96	0,57	2,86
3	19,91	21,24	19,88	19,45	20,12	0,67	3,34
6	18,3	17,7	18,53	18,6	18,28	0,35	1,94
12	17,4	16,5	18,37	18,9	17,79	0,92	5,17
24	11,43	13,01	16,89	15,23	14,14	2,08	14,74

Para elaboración de las muestras de estudio se usan las especialidades farmacéuticas Hypnomidate® 20 mg/10 ml ampollas (Laboratorio Janssen-Cilag) y Pentotal® sódico vial de 500 mg (Laboratorio Abbott).

Instrumentación

pHmetro digital pH Meter PBS 730.

Cromatógrafo de HPLC. Equipo Perkin Elmer compuesto de una bomba binaria LC-250, inyector manual con un volumen de bucle de 20 µl, detector de fotodiodos LC-235 Diode Array Detector y una columna de fase reversa Lichospher® 100 RP-18 (5 µm). Los datos fueron procesados con un integrador Perkin Elmer LCI-100.

Condiciones cromatográficas

Se realizó una elución isocrática con un flujo de 1,3 ml/min, alcanzando una presión aproximada de 760 psi. Como fase móvil se utiliza una mezcla de acetonitrilo: metanol:agua (35:32,5:32,5).

Volumen de inyección 20 µl y lectura a $\lambda = 250$ nm en el detector.

Procedimiento

Para la cuantificación de los principios activos se procedió en primer lugar a la calibración del método; para

ello se prepara una solución de los mismos en fase móvil con una concentración final de 62,5 µg/ml de fenobarbital, 20 µg/ml de etomidato y 500 µg/ml de tiopental.

La solución problema se preparó disolviendo el contenido del vial de Pentotal® sódico de 500 mg con la ampolla de Hypnomidate® 20 mg/10 ml. En los tiempos establecidos (0, 0,25, 0,5, 1, 3, 6, 12 y 24 horas) se preparan soluciones de trabajo tomando alícuotas de 1 ml de la mezcla, a las que se les adicionó 2,5 ml de una solución de fenobarbital en metanol, con una concentración de 2,5 mg/ml, llevándose finalmente la solución a 100 ml con fase móvil para adecuar las concentraciones estimadas al ámbito de linealidad de la técnica de acuerdo a la bibliografía (5).

Cada muestra de solución problema fue filtrada a través de un filtro de 0,45 micras. Para cada muestra se realizaron cuatro determinaciones.

Para evaluar las variaciones de pH se hicieron determinaciones en la mezcla a los tiempos 0, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 4, 8 y 12 horas.

RESULTADOS

No se observaron cambios de coloración ni aparición de precipitado en ninguna de las muestras al realizar una inspección visual al final del tiempo estimado.

Los valores de pH de la mezcla quedan recogidos en la tabla 1. La media estimada fue de $11,02 \pm 0,29$ (CV 2,62%), intervalo de pH lo suficientemente alcalino para mantener el pentotal en solución.

Tabla 3. Concentraciones de tiopental

Tiempo (horas)	1.ª deter.	2.ª deter.	3.ª deter.	4.ª deter.	Media	DS	CV (%)
0	515,17	503,16	508,17	497,31	505,95	6,56	1,30
0,25	493,91	497,18	522,66	501,33	503,77	11,22	2,23
0,5	542,06	484,88	517,31	497,32	510,39	21,64	4,24
1	494,31	508,82	510,99	496,84	503,24	7,86	1,56
3	488,43	495,73	496,1	488,25	492,13	3,79	0,77
6	489,59	489,61	484,17	495,9	489,82	4,15	0,85
12	480,12	505,28	501,79	489,22	494,10	10,04	2,03
24	424,42	410,95	415,01	409,11	414,87	5,91	1,42

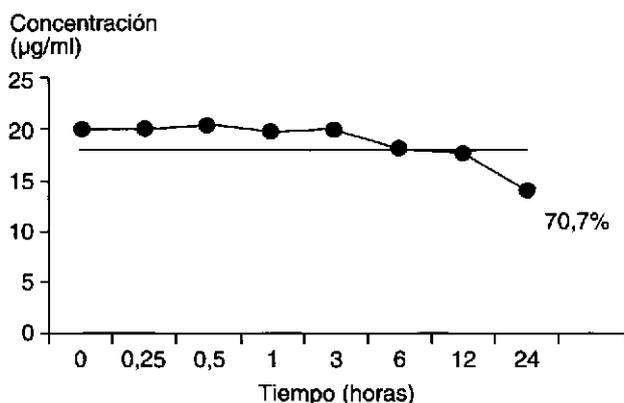


Figura 2.—Concentración de etomidato.

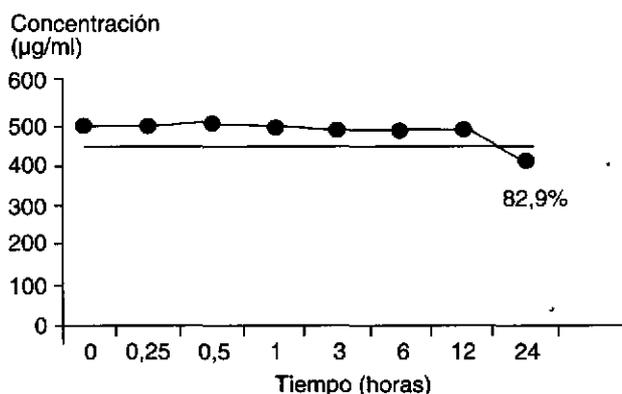


Figura 3.—Concentración de tiopental.

No se observaron variaciones cualitativas en el cromatograma de HPLC tras inyección de la muestra conteniendo la mezcla con el patrón interno, obteniéndose unos tiempos de retención de 1,15 para fenobarbital, 2,32 para tiopental y 3,34 para etomidato (Fig. 1).

Los datos de concentración se obtienen mediante relación de área del pico correspondiente frente al patrón interno.

Las concentraciones de ambos principios activos en las muestras analizadas, así como la media, desviación estándar y coeficientes de variación, quedan reflejadas en las tablas 2 y 3. La concentración de etomidato cae por debajo del 90% a partir de seis horas (Fig. 2) y la de tiopental a partir de doce (Fig. 3). La concentración remanente a las veinticuatro horas de etomidato es del 70,7% y la de tiopental del 82,9%.

Concluimos indicando que de acuerdo con los parámetros estudiados estimamos que la solución puede considerarse estable hasta seis horas después de la mezcla, período de tiempo en que las concentraciones remanentes de etomidato y pentobarbital son superiores al 90%.

nentes de etomidato y pentobarbital son superiores al 90%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clinical pharmacokinetics of the newer intravenous anesthetic agents. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:18-35.
2. Famewo CE. The safety of etomidate: a new intravenous anaesthetic induction agent. *Afr J Med Med Sci* 1983;12:95-9.
3. New i.v. induction anaesthetics. *Can J Anes* 1993; 40: R9-18.
4. Ellis EO, Beck PR. Determination of ethomidate in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1982;232:207-11.
5. Russo H, Allaz JL, Bressolle F. High-performance liquid chromatographic assay for thiopental in human plasma. Application to pharmacokinetic studies. *J Chromatogr Biomed Sci Appl* 1997;694:239-45.