



ORIGINAL BREVE

## Estabilidad y compatibilidad de la mezcla de tramadol, ketorolaco, metoclopramida y ranitidina en una solución para perfusión intravenosa

J. Cabrera<sup>a</sup>, M. Mancuso<sup>b</sup>, F. Cabrera-Fránquiz<sup>c</sup>, J. Limiñana<sup>d</sup> e A. Díez<sup>e,\*</sup>

<sup>a</sup> Farmacología, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Gran Canaria, España

<sup>b</sup> Servicio de Anestesiología, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Gran Canaria, España

<sup>c</sup> Departamento de Ciencias Clínicas, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Gran Canaria, España

<sup>d</sup> Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Escuela Universitaria, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Gran Canaria, España

<sup>e</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Gran Canaria, España

Recibido el 18 de septiembre de 2008; aceptado el 18 de enero de 2010

Disponible en Internet el 28 de septiembre de 2010

### PALABRAS CLAVE

Tramadol;  
Ketorolaco;  
Metoclopramida;  
Ranitidina;  
Analgesia multimodal

### Resumen

**Objetivo:** Establecer si una mezcla para perfusión intravenosa que contiene tramadol (5 mg/ml), ranitidina (1,5 mg/ml), ketorolaco (1,5 mg/ml) y metoclopramida (0,5 mg/ml) en cloruro sódico al 0,9% es compatible y estable a temperatura ambiente durante un periodo de 48 h.

**Métodos:** Se realizó un estudio de estabilidad de la mezcla mediante la técnica de cromatografía líquida de alta presión, comprobando visualmente, de forma paralela, los posibles cambios de color, la aparición de precipitado o la separación de fases indicativos de incompatibilidad entre los componentes.

**Resultados:** Los datos de la cromatografía mostraron al final del ensayo una concentración media para la metoclopramida comprendida entre el 100–105% de la inicial, mientras que para el tramadol, el ketorolaco y la ranitidina, las concentraciones obtenidas se encontraron entre el 99 y el 102% de las de partida. No hubo evidencia de incompatibilidad entre los fármacos a lo largo del tiempo de estudio.

**Conclusiones:** La combinación es estable en solución y sus componentes son física y químicamente compatibles en las concentraciones utilizadas en el estudio durante al menos 48 h a temperatura ambiente.

© 2008 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alicia.diezpino@gobiernodecanarias.org (A. Díez).

**KEYWORDS**

Tramadol;  
Ketorolac;  
Metoclopramide;  
Ranitidine;  
Multimodal analgesia

**Stability and compatibility of the mixture of tramadol, ketorolac, metoclopramide and ranitidine in a solution for intravenous perfusion***Abstract:*

*Objective:* To determine whether a mixture for intravenous perfusion containing tramadol (5 mg/ml), ranitidine (1.5 mg/ml), ketorolac (1.5 mg/ml) and metoclopramide (0.5 mg/ml) in a 0.9% sodium chlorides solution is compatible and stable at room temperature during a 48-hour period.

*Methods:* We tested the mixture for stability using the HPLC technique (high performance liquid chromatography), with parallel visual assessments of any changes in colour, appearance of precipitate or phase separation indicating incompatibilities between the components.

*Results:* At the end of the trial, chromatography data showed a mean metoclopramide concentration between 100% and 105% of the initial level, while concentrations of tramadol, ketorolac and ranitidine were between 99% and 102% of initial levels. There was no evidence of incompatibility between the drugs at any time during the study period.

*Conclusions:* The combination is stable as a solution and its components are physically and chemically compatible in the concentrations used in the study, during at least 48 hours at room temperature.

© 2008 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

En la práctica clínica se recurre con frecuencia a la combinación de diferentes fármacos, que se asocian con el objetivo de complementar sus mecanismos de acción, contrarrestar sus efectos adversos o potenciar su acción. Dentro de estas combinaciones se encuentra la analgesia multimodal<sup>1-4</sup>, consistente en la elección de dos o más compuestos que permiten mejorar la calidad de la analgesia y minimizar los efectos secundarios en comparación con el uso por separado de cada uno de ellos.

Los opioides y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son fármacos importantes en el control del dolor. Los opioides, aunque altamente efectivos como analgésicos<sup>5,6</sup>, presentan numerosos efectos adversos tales como depresión respiratoria, sedación, náuseas y vómitos, que pueden limitar su utilización. La administración de un AINE potencia la acción analgésica de los opioides y reduce la aparición de los efectos adversos asociados a su empleo. Sin embargo, la administración de los AINE tampoco está exenta de riesgos, y las lesiones de la mucosa gastroduodenal suelen ser uno de los problemas más frecuentes derivados de su utilización. En el Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor del hospital se propuso aplicar, en varias especialidades quirúrgicas para dolor de severo a moderado, un protocolo de analgesia multimodal en perfusión continua intravenosa durante 48 h mediante una bomba. Esta analgesia asocia 500 mg de tramadol (un opioide débil que origina escasa depresión respiratoria y cuyos efectos adversos principales son las náuseas y los vómitos<sup>7,8</sup>), 150 mg de ketorolaco (un AINE con efectividad similar a la de los opioides morfina o meperidina en el tratamiento del dolor posquirúrgico<sup>9,10</sup>), 50 mg de metoclopramida (un antiemético de frecuente uso y para el cual también se ha descrito un efecto analgésico cuando se administra con opioides y AINE<sup>11,12</sup>) y 150 mg de ranitidina (un potente inhibidor de la secreción ácida gástrica que, administrado profilácticamente, reduce la incidencia de ulceración gastroduodenal inducida por los AINE<sup>13,14</sup>). Dicha combinación de fármacos

es preparada a partir de las especialidades farmacéuticas Adolonta<sup>®</sup> (tramadol 100 mg/2 ml), Toradol<sup>®</sup> (ketorolaco 30 mg/1 ml), Primperan<sup>®</sup> (metoclopramida 10 mg/2 ml) y Zantac<sup>®</sup> (ranitidina 50 mg/5 ml). La mezcla de los fármacos se completa con suero fisiológico hasta un volumen final de 100 ml y se administra a los pacientes mediante una bomba de perfusión durante 48 h.

Son requisitos necesarios para la administración de una combinación de fármacos en solución que estos sean compatibles entre sí y que permanezcan estables a temperatura ambiente. El objetivo del presente estudio fue determinar la estabilidad de la mencionada mezcla analgésica mediante su análisis por la técnica de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) a las 48 h de su elaboración, y estudiar la compatibilidad de sus componentes mediante la observación de su evolución durante ese periodo de tiempo.

**Métodos**

La estabilidad de la mezcla se evaluó mediante la técnica de HPLC. El acetonitrilo de grado HPLC utilizado fue adquirido en Scharlau (Barcelona, España), el ácido fosfórico de grado analítico fue suministrado por Merck (Madrid, España) y el dihidrógeno fosfato de sodio se adquirió en Prolabo (Fontenay sous Bois, Francia). Las especialidades farmacéuticas Adolonta<sup>®</sup> (Grünenthal, España), Toradol<sup>®</sup> (Roche, España), Primperan<sup>®</sup> (Sanofi Aventis, España) y Zantac<sup>®</sup> (Glaxo SmithK, España), y el cloruro sódico al 0,9% (Braun, España) procedieron del Servicio de Farmacia.

Todas las soluciones fueron preparadas utilizando agua desmineralizada mediante un equipo Milli-Q gradient A-10 (Millipore Iberica<sup>®</sup>, España).

Para la construcción de la curva de calibrado se utilizaron cinco diluciones de la mezcla que fueron preparadas por cuadruplicado a partir de las correspondientes especialidades farmacéuticas y utilizando como disolvente cloruro sódico al 0,9%. La composición de cada una de las tres diluciones fue la siguiente:

**Tabla 1** Concentración de fármacos en la mezcla determinada mediante cromatografía líquida de alta presión

Fármaco	Concentración media a las 48 h $\pm$ DE (mg/ml) (n=4)	Porcentaje medio de la concentración inicial a las 48 h
Tramadol	4,9867 $\pm$ 0,02309	99,66
Ranitidina	1,5167 $\pm$ 0,06351	101,50
Ketorolaco	1,5233 $\pm$ 0,05774	101,55
Metoclopramida	0,5107 $\pm$ 0,01848	103,26

DE: desviación estándar.

Dilución 1: 3 mg/ml de tramadol, 1 mg/ml de ketorolaco, 0,3 mg/ml de metoclopramida y 1 mg/ml de ranitidina.

Dilución 2: 4 mg/ml de tramadol, 1,2 mg/ml de ketorolaco, 0,4 mg/ml de metoclopramida y 1,2 mg/ml de ranitidina.

Dilución 3: 5 mg/ml de tramadol, 1,5 mg/ml de ketorolaco, 0,5 mg/ml de metoclopramida y 1,5 mg/ml de ranitidina.

Dilución 4: 6 mg/ml de tramadol, 1,8 mg/ml de ketorolaco, 0,6 mg/ml de metoclopramida y 1,8 mg/ml de ranitidina.

Dilución 5: 7 mg/ml de tramadol, 2 mg/ml de ketorolaco, 0,7 mg/ml de metoclopramida y 2 mg/ml de ranitidina.

La solución que se ensayó fue también preparada en cloruro sódico al 0,9% a partir de las correspondientes especialidades farmacéuticas en condiciones de asepsia y por cuadruplicado, siendo la concentración final de los fármacos en esta: 5 mg/ml de tramadol, 1,5 mg/ml de ranitidina, 1,5 mg/ml de ketorolaco y 0,5 mg/ml de metoclopramida, concentraciones correspondientes a las de la mezcla analgésica utilizada en la práctica clínica. Dicha solución fue ensayada a las 48 h de su preparación, periodo de tiempo durante el cual fue conservada a temperatura ambiente.

El análisis cromatográfico se realizó en condiciones isocráticas de presión a temperatura ambiente. En cada caso, un volumen de 20  $\mu$ l de la mezcla fue inyectado en un cromatógrafo de líquidos de alta presión (Waters) equipado con un sistema binario de bombas modelo 1525, un inyector automático modelo 717 plus y un detector UV-Vis modelo 2996.

La columna utilizada fue Ultrasphere<sup>®</sup> ODS de 240 $\times$ 4,6 mm (diámetro interno) y de 5  $\mu$  de tamaño de partícula, la fase móvil consistió en una mezcla de acetonitrilo y tampón fosfato en una relación 50:50 v/v y el pH fue ajustado a 3,3 usando ácido fosfórico, siendo el flujo utilizado de 1 ml/min y el tiempo de desarrollo cromatográfico de 30 min.

Las longitudes de onda que se seleccionaron en el detector fueron 220 y 322 nm, y los datos fueron procesados mediante el programa informático Empower.

La compatibilidad física de la muestra fue determinada mediante examen visual en el momento del mezclado y a las 6, las 12, las 24 y las 48 h posteriores, utilizando como criterio de incompatibilidad el cambio de color, la separación de fases o la precipitación de la solución.

## Resultados

Los cromatogramas obtenidos mostraron una separación satisfactoria de los compuestos, manteniéndose la línea de base estable en las condiciones del estudio. La curva de calibrado utilizada para la cuantificación indicó para los cuatro fármacos una relación lineal entre las alturas de pico y las concentraciones, siendo los coeficientes de correlación lineal obtenidos para el tramadol, la ranitidina, el ketorolaco y la metoclopramida de 0,980, 0,999, 0,983 y 0,993, respectivamente.

El tiempo de retención del ketorolaco fue de 4 min y su máxima absorción se obtuvo a una longitud de onda de 312 nm; para el tramadol el tiempo de retención fue de 8 min y su máxima absorción se produjo a 217 nm; para la metoclopramida la máxima absorción fue a 213 nm, siendo el tiempo de retención de 9 min, y para la ranitidina el tiempo de retención fue de 6 min con un máximo de absorbancia a 322 nm.

En el análisis de la mezcla no se apreció ningún producto de degradación en el desarrollo del cromatograma, permaneciendo los tiempos de retención estables para cada uno de los fármacos incluidos. Los datos obtenidos muestran que la concentración de la metoclopramida en la mezcla estuvo comprendida entre el 100 y el 105% de su valor inicial, mientras que para el tramadol, el ketorolaco y la ranitidina dicha concentración se encontró en el intervalo comprendido entre el 99 y el 102% de la concentración de partida (tabla 1).

El control visual realizado no detectó la presencia de ningún tipo de precipitado en las soluciones, cambio de color, aparición de precipitado o cualquier otro indicio de incompatibilidad física.

## Discusión

La determinación de la estabilidad de los fármacos mediante la técnica de HPLC es un método fiable que se ha utilizado en estudios previos para la evaluación de formulaciones utilizadas en el medio hospitalario. Dicha técnica se ha aplicado a la valoración de la estabilidad de principios activos como el captopril<sup>15</sup>, la mezcla de tobramicina y vancomicina<sup>16</sup>, y la mezcla de etomidato y pentobarbital<sup>17</sup>.

En nuestro caso, los resultados obtenidos indicaron la ausencia de productos de degradación, manteniéndose a lo largo del tiempo las concentraciones para cada uno

de los productos ensayados sin cambios significativos con respecto a las concentraciones teóricas iniciales. Dichos valores estuvieron comprendidos, para todos los fármacos, entre el 99 y el 105% de la concentración inicial. Valores similares o incluso menos restrictivos fueron obtenidos en los estudios previos mencionados. Para el captopril, los valores de concentración estuvieron entre el 95 y el 105%. En el caso de la mezcla de tobramicina y vancomicina o la mezcla de pentobarbital y etomidato, se consideró estable el producto hasta que su concentración alcanzó el 90% de la inicial. En cualquier caso, los valores de concentración obtenidos en nuestro estudio se adecuan a las recomendaciones dadas por la International Conference on Harmonisation, que establece como límites de estabilidad el rango de concentraciones que se encuentran entre el 90–105% de la inicial.

Como índice de compatibilidad y de estabilidad también fueron utilizados, de igual forma que en los estudios de estabilidad señalados, los datos obtenidos de la inspección visual de las soluciones. Dicha observación mostró la ausencia, en el momento de la preparación de la mezcla y a lo largo del tiempo posterior de observación, de cambios de color, aparición de precipitados o separación de fases indicativos de incompatibilidad entre los fármacos incorporados.

A partir de los resultados obtenidos y como conclusión se puede establecer que la fórmula constituida por la combinación de tramadol (5 mg/ml), ranitidina (1,5 mg/ml), ketorolaco (1,5 mg/ml) y metoclopramida (0,5 mg/ml) es estable y compatible en solución salina al 0,9% durante al menos 48 h a temperatura ambiente, siendo en dichas condiciones apta para su utilización en la práctica clínica.

## Bibliografía

- Pieri M, Meacci L, Santini L, Santini G, Dollorenzo R, Sancevero A. Control of acute pain after major abdominal surgery in 585 patients given tramadol and ketorolaco by intravenous infusion. *Drugs Exp Clin Res.* 2002;28:113–8.
- Hernández García D, Lara Vila I, Caba Barrientos F, Ramos Curado P, Núñez García A, Echeverría Moreno M. Cost-effectiveness of patient controlled analgesia compared to continuous elastomeric pump infusion of tramadol and metamizole. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2007;54:213–20.
- Houmes RJ, Voets MA, Verkaaik A, Erdmann W, Lachmann B. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth Analg.* 1992 Apr;74(4):510–4.
- Classen AM, Wimbish GH, Kupiec TC. Stability of admixture containing morphine sulphate, bupivacaine hydrochloride, and clonidine hydrochloride in an implantable infusion system. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28:603–11.
- Yee JP, Koshiver JE, Allbon C, Brown CR. Comparison of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine sulfate for analgesia after major surgery. *Pharmacotherapy.* 1986;6:253–61.
- O'Hara DA, Fragen RJ, Kinzer M, Pemberton D. Ketorolac tromethamine as compared with morphine sulphate for treatment of post-operative pain. *Clin Pharmacol Ther.* 1987;41:556–61.
- Kehlet H, Rung GW, Callesen T. Postoperative opioid analgesia: Time for a reconsideration. *J Clin Anesth.* 1996;8:441–5.
- Barcia E, Martín A, Azuara ML, Sánchez Negro S. Tramadol and Hyoscine N-bromide combined in infusion solutions: Compatibility and stability. *Support Care Cancer.* 2007;15:57–62.
- Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg.* 1993;77:1048–56.
- Scott LJ, Perry CM. Tramadol: A review of its use in perioperative pain. *Drugs.* 2000;60:139–45.
- Lisander B. Evaluation of the analgesic effect of metoclopramide after opioid-free analgesia. *Br J Anaesth.* 1993;70:631–3.
- Rosenblatt WH, Cioffi AM, Sinatra R, Saberski LR, Silverman DG. Metoclopramide: An analgesic adjunct to patient-controlled analgesia. *Anesth Analg.* 1991;73:553–5.
- Ehsanullah RSB, Page MC, Tildesley G, Wood JR. Prevention of gastroduodenal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: Controlled treatment of ranitidine. *BMJ.* 1988;297:1017–21.
- Lancaster-Smith MJ, Jaderberg ME, Jackson DA. Ranitidine in the treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug associated gastric and duodenal ulcers. *Gut.* 1991;32:252–5.
- 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;29:30–6.
- Antón Torres R, Borrás Blasco J, Esteban Rodríguez A, Montesinos Ros A, Martínez Ramírez M, Navarro Ruiz A, et al. Estabilidad de una mezcla de tobramicina 0,01 mg/ml y Vancomicina 0,05 mg/ml en BSS-PLUS para irrigación-lavado intraocular. *Farm Hosp.* 2001;25:327–31.
- Valverde Molina F, Hernández Hernández G, Muñoz Castillo M, Novales Durán J, Gallego Fernández C. Estabilidad de una mezcla de etomidato y pentotal para administración intravenosa en bolo. *Farm Hosp.* 1999;23:357–60.