

FARMACOTECNIA

CAPTOPRILLO 1 MG/ML SOLUCION ORAL

IRIARTE IZURA, M.A. (FIR I)

*Coordinador: MARCOTEGUI, F.
Hospital Virgen del Camino (Pamplona-Navarra)*

INTRODUCCION

El Captoprilo es un fármaco inhibidor del enzima convertidor de la angiotensina que es frecuentemente usado en el tratamiento de la hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca congestiva. La inhibición del enzima, impide el paso de angiotensina I a angiotensina II por lo que disminuyen los niveles plasmáticos de angiotensina II y aldosterona. Esta disminución se traduce en un efecto hipotensor (por reducción de la resistencia vascular periférica por vasodilatación) que resulta beneficioso en la insuficiencia cardíaca congestiva (por reducción de la postcarga, disminución del retorno venoso, aumento de la eliminación de líquidos y regresión de la hiperplasia ventricular izquierda).

El medicamento está comercializado por vía oral únicamente en forma de comprimidos y no existe una presentación líquida, dada su baja estabilidad en preparaciones acuosas. Frecuentemente

en clínica, surge la necesidad de elaborar otras formas de administración oral, sobre todo en pediatría, que faciliten la dosificación del principio activo, al tiempo que garanticen su estabilidad. La solución oral de captoprilo a concentración de 1 mg/ml, es elaborada en el Servicio de Farmacia desde hace algún tiempo, manteniendo un nivel de calidad apropiado.

OBJETIVO

Proporcionar en cualquier momento y con independencia de la disponibilidad del mercado, formas de dosificación adecuadas a las necesidades específicas del hospital o de determinados pacientes, manteniendo un nivel de calidad adecuado. Particularmente, garantizar la dosificación y estabilidad de la solución oral de captoprilo de uso en neonatos.

METODOLOGIA

– Identificar las etapas del proceso de elaboración que pueden provocar alteraciones de la calidad y establecer unas condiciones rigurosas de trabajo en relación a las mismas. Para eso será necesario estudiar la fórmula magistral a elaborar.

– Determinar la composición de la formulación y conocer perfectamente las características y función de cada componente.

– Protocolizar la elaboración de la fórmula galénica con el esfuerzo de los miembros del servicio, para asegurar que cada fase de la elaboración se desarrolle en unas condiciones tales que aseguren la calidad del producto acabado.

– En este caso se prepara una solución de captoprilo a concentración de un 1mg/ml en agua destilada, partiendo de comprimidos de Capoten® de 25 mg. Se destina para uso terapéutico en alteraciones cardiovasculares en pediatría, particularmente en neonatología. El rango usual de dosificación en este grupo de población, está comprendido entre 0,3 mg por dosis, al inicio, y 1,2 mg por dosis, como mantenimiento.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

MILAP, C. NAHATA; RICHARD, S. MOROSCO, y THOMAS, F. HIPPLE. *Am. J Hosp. Pharm.* 51/95/94.

THOMAS, E.; YOUNG, M.D., y BARRY MANGUM, O. *Pharm D. Neofax-94. A Manual of Drugs Used in Neonatal Care.* 7.ª ed. Ross products division, Abbot laboratories: 72.

CASO PRACTICO

PLANTEAMIENTO

La fórmula galénica que habitualmente se prepara en el Servicio de Farmacia con máximas garantías de calidad (sobre todo de estabilidad) es la siguiente:

- | | |
|--|---------|
| – Captoprilo (Capoten®
25 mg comprimidos) | 100 mg. |
| – Agua destilada csp | 100 ml. |

Un Neonatólogo del hospital, solicita al Servicio de Farmacia la elaboración de la solución oral de captoprilo a concentración de 0,03 mg /ml, basándose en la siguiente fórmula:

- | | |
|----------------------|---------|
| – Captoprilo | 6,25 mg |
| – Ascorbato sódico | 1 g |
| – Agua destilada csp | 200 ml |

Asegura que, de acuerdo con la bibliografía que dispone, la estabilidad de esta solución es de 14 días a temperatura ambiente y 56 días en refrigeración, lo que analizada aquella no queda del todo claro. Esta solución es de su interés porque le facilita la administración de la dosis que él precisa utilizar en este caso (0,03 mg/kg cada 8 horas).

Indica por último, que con fines de normalización, la concentración idónea de la solución de captoprilo a utilizar en general en la unidad de neonatología, teniendo en cuenta la dosificación estándar que se pretende aplicar (0,01-0,05 mg/kg cada 8-12 horas) sería 0,1 mg/ml.

CUESTIONES

Estudiar y analizar las garantías

existentes de elaboración de la fórmula propuesta por el médico.

Estudiar y analizar los datos existentes sobre la estabilidad de la solución a tales concentraciones.

Valorar los beneficios que puede obtener el paciente gracias a la nueva concentración y dosificación.

Actitudes del farmacéutico ante la situación que se describe.

DISCUSION

El problema que puede presentar el captoprilo ante la necesidad de preparar formas líquidas de administración es la baja estabilidad del principio activo en soluciones acuosas, por la gran facilidad de oxidación de la molécula en estas condiciones. Por ello, ante el planteamiento de la nueva formulación propuesta por el Neonatólogo hay que hacer un estudio exhaustivo de la misma por lo que a este aspecto se refiere. Así, tras el estudio a fondo de la cuestión, se comprueba que no existen datos fiables de estabilidad de la concentración de 0,03 mg/ml, e incluso que los datos que él proporciona (14 días a temperatura ambiente y 56 en refrigeración) se refieren a la concentración de 1 mg/ml, que es a la concentración que se elabora tradicionalmente en el servicio de farmacia.

La información aportada por el médico con relación a la estabilidad de la solución que se discute, procede del manual Neofax-94, en el que cabe deducir que existe un error de interpretación de la bibliografía que se cita. La única referencia que se aporta sobre esta cuestión, es la de Nahata M.C. Puede comprobarse que estos

autores, en su trabajo original, estudian y analizan exclusivamente una formulación del fármaco correspondiente a la concentración final de 1 mg/ml, por lo que hay que entender que los resultados finales del mismo, en ningún caso pueden extrapolarse a las otras concentraciones que se refieren aquí. Por ello, a nuestro entender, la investigación sólo garantiza la estabilidad de la solución cuya concentración es de 1mg/ml, sin que nada pueda sostenerse con respecto a las otras.

Se le plantea al farmacéutico ante esta situación, la disyuntiva de o bien elaborar directamente la formulación solicitada por el Neonatólogo, o bien hacerle conocer el origen de su error y tratar de convencerle sobre la conveniencia de preparar la solución cuya concentración está avalada en los estudios de estabilidad y por tanto representa la máxima seguridad para el paciente.

También puede que surja otra alternativa, si el Neonatólogo no acepta finalmente la propuesta, ni el consejo derivado de la intervención farmacéutica y reclama la preparación de la fórmula a concentración de 0,03mg/ml ó 0,1mg/ml. Frente a este nuevo escenario, la actuación del farmacéutico podría considerar los siguientes interrogantes:

- ¿Se niega rotundamente la elaboración de su preparado?
- ¿Se acepta sin mas discusión la elaboración?
- ¿Se prepara la fórmula que habitualmente se elabora en farmacia?

En nuestra opinión, como resolución final al respecto, en esta última situación, se sugiere que debido a la insistencia del Neonatólogo, se proceda a la elaboración de la solución oral de captoprilo a la

concentración que él solicita, pero exigiéndole en todo caso una ratificación total de su solicitud, de la que quede constancia documental, a efectos de establecer claramente las responsabilidades asumidas por cada una de las partes.

PREPARACION DE TRIPLE ASOCIACION DE DROGAS VASOACTIVAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION ERECTIL

BORRAS BLASCO, J.; GARCIA MOTOS, C.

*Coordinador: NAVARRO RUIZ, A.
Hospital General Universitario de Elche (Alicante)*

INTRODUCCION

La farmacotecnia en un Servicio de Farmacia de un hospital se basa en la preparación de especialidades farmacéuticas que no están disponibles comercialmente y en la manipulación, bajo determinadas condiciones, de principios activos suministrados por la industria. Por lo tanto el trabajo en el laboratorio de farmacotecnia va encaminado a la elaboración y control de una serie de formulaciones extemporáneas, las cuales deben realizarse bajo unas normas y procedimientos de elaboración a los que se les debe exigir unas condiciones de manipulación, fabricación, estabilidad y control adecuadas y estandarizadas. Estas formulaciones magistrales son empleadas en situaciones y patologías concretas dentro del ámbito hospitalario. En los últimos tiempos también se ha incorporado a la sección de farmacotecnia del hospital, el proceso de reenvasado de especialidades comerciales en dosis unitarias que

posteriormente son distribuidas. Esto conlleva la supervisión y control del proceso de reenvasado, aplicando al mismo, criterios tecnológicos específicos y rigurosos que aseguren la correcta dispensación en dosis unitarias, de aquellas especialidades que necesariamente deben ser reenvasadas.

El conjunto de todas estas actividades, hacen que la farmacotecnia sea considerada como un elemento integrador entre las distintas secciones del servicio de farmacia hospitalaria, y además permita un incremento de la calidad asistencial.

OBJETIVO

El objetivo de la sección de farmacotecnia del Servicio de Farmacia hospitalaria, es la preparación de fórmulas no disponibles en el mercado o de dosificaciones individualizadas a determinados pacientes, manteniendo un

nivel de calidad adecuado y siguiendo unas normas de buena fabricación.

METODOLOGIA

1.^a Fase: Revisión de la bibliografía básica para la elaboración de una fórmula magistral.

Para ello debemos realizar una búsqueda bibliográfica de todo lo relacionado con la composición, elaboración, conservación y estabilidad de la fórmula que vamos a preparar.

2.^a Fase: Obtención de las materias primas, principios activos que componen la fórmula y del material de laboratorio para su realización.

3.^a Fase: Elaboración de la fórmula magistral. Evaluando su viabilidad de fabricación, los posibles problemas farmacotécnicos, y el envasado del mismo acorde con la naturaleza física del producto (en función de sus características organolépticas y fotosensibles).

4.^a Fase: Determinación de la caducidad del preparado y problemas de estabilidad del mismo.

5.^a Fase: Estandarización del proceso de fabricación.

Independientemente de estas fases, el farmacéutico debe aplicar a lo largo de todo el proceso de elaboración las normas de control de calidad sobre las materias primas, el material de acondicionamiento y el producto acabado.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

AULTON, M.E. *Pharmaceutics: The Science of Dosage*

Form Desing. London: Churchill & Livingstone, 1988.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A., y KANIG, J.L. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986.

LLOPIS, M.J., y BAUXAULI, V. *La formulación Magistral en la Oficina de Farmacia* 2.^a parte, 1.^a ed., Valencia: Distribuciones Cid, 1985.

LLOPIS, M.J., y BAUXAULI, V. *La formulación Magistral en la Oficina de Farmacia*, 3.^a parte, 1.^a ed. Valencia: Distribuciones Cid, 1990.

REMINGTON, GAR. *The Science and Practice of Pharmacy*, 19 ed. (2 vol.). Easton (Pennsylvania): Mack Publishing Company, 1995.

TRISSEL, L.A. *Handbook of injectable Drugs*. 6.^a ed. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacist, 1990.

CASO PRACTICO

PREPARACION DE TRIPLE ASOCIACION DE DROGAS VASOACTIVAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION ERECTIL

Planteamiento

Desde que se constató la efectividad que presenta la **papaverina** administrada intracavernosamente en el tratamiento de la disfunción eréctil (1), comenzó a emplearse como uno de los tratamientos de elección. Pero las dosis terapéuticas de **papaverina** empleadas son muy altas, por lo que en un elevado número de pacientes se producían efectos secundarios como priapismo e incluso, en algunos casos, fibrosis en el punto de inyección del tejido del glande, así como incremento del nivel plasmático de los enzimas hepáticos (2-3). Por estas razones se trató de buscar una combinación de la **papaverina** con otras drogas vasoactivas como la **fentolamina** y

el **alprostadilo** la cual se conoce con el nombre de triple asociación. En ésta se potencia la acción de las tres drogas, permite el empleo de **papaverina** a menos dosis, con igual efectividad y disminuyendo los efectos secundarios asociados a su elevada dosificación.

Objetivo

El objetivo que se pretende con la elaboración de la triple asociación de drogas vasoactivas, es la fabricación de un preparado estándar y estéril que se emplee en el tratamiento de la disfunción eréctil. Para ello hay que conseguir una combinación exacta y definida de las tres drogas vasoactivas, que sea efectiva y no produzca los efectos secundarios asociados al empleo en solitario y a elevadas dosis de la papaverina.

Metodología

La fórmula de la triple asociación de drogas vasoactivas tiene la siguiente ficha técnica:

Forma farmacéutica: Inyectable (vial)

Fórmula:

Papaverina 16 mg/ml	1,60 ml
Alprostadilo 20 mcg/ml	0,60 ml
Fentolamina 10 mg/ml	0,125 ml

ml

Elaboración: En campana de flujo laminar, se toman los volúmenes de cada principio activo con las jeringas correspondientes, y se homogeneizan formando una solución de una fase en un

vial estéril que se tapa y cierra herméticamente en la campana. Para su posterior conservación en nevera, donde es estable durante un mes (5), hasta el momento de su administración.

Envasado: Vía estéril

Etiquetado:

Papaverina 16 mg/ml

Alprostadilo 20 mcg/ml

Fentolamina 10 mg/ml

Prep: Cad.: 1 mes

Conservar en nevera

DISCUSION

La triple asociación de drogas vasoactivas permite el empleo de la papaverina a dosis menores, pues se produce un sinergismo entre las tres drogas cuando se administran por la vía intracavernosa, con lo que se obtiene unos resultados terapéuticos de una misma efectividad y sin los efectos secundarios asociados al uso de papaverina a elevada dosis, como ocurre cuando ésta se emplea en solitario para el tratamiento de la disfunción eréctil. Así existen distintos trabajos publicados (4, 5, 6), cuyos resultados demuestran la efectividad y la seguridad del empleo de la combinación por la vía intracavernosa de la papaverina, alprostadilo y fentolamina a unas dosis determinadas y estandarizadas que permiten su elaboración en el laboratorio de farmacotecnia del hospital. El Servicio de Urología de nuestro hospital al publicarse estos artículos, nos solicita la preparación de manera individualizada de esta fórmula.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- BENNETT, A.H., y CARPENTER, A.J. «An improved vasoactive drug combination for a pharmacological erection program (PEP)». *J Urol*, part. 2, 1990; 143:317A, abstract 514.
- BENNETT, A.H., y CARPENTER, A.J. An improved vasoactive drug combination for a pharmacological erection program (PEP). *J Urol*, 1991; 146:1564.
- FUCHS, M.E., y BRAWER, M.K. «Papaverine-induced fibrosis of the corpus cavernosum». *J Urol*, 1989; 141:125.
- LEVINE, S.B.; ALTHOF, S.E.; TURNER, L.A.; RISEN, C.B.; BODNER, D.R.; KURSH, E.D., y RESNICK, M.I. «Side effects of self-administration of intracavernous papaverine and phentolamine for the treatment of impotence». *J Urol*, 1989; 141:54.
- VALDEVENITO, R., y MELMAN, A. «Intracavernous self-injection pharmacotherapy program: analysis of results and complications». *Int J Impot Res*, 1994; 6:81.
- VIRAG, R. «Intracarvenous injection of papaverine for erectile failure». *Lancet*, 1982; 2:938.

FARMACOTECNIA

VALDIVIA HEREDIA, M.^a L.

*Coordinadora: ALAMO MANOSALBAS, M.^a C.
Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)*

INTRODUCCION

En la Orden del 1 de febrero de 1977 y la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento queda reflejada que una de las funciones del farmacéutico de Hospital es la *elaboración de fórmulas magistrales* necesarias y convenientes para el Hospital, su *dispensación*, su *vigilancia* y su correcta *conservación*. Las formulaciones según el volumen y la frecuencia de preparación se clasifican en Magistrales, se elaboran extemporáneamente según prescripción facultativa y Normalizadas, se preparan según Farmacopeas o Formularios vigentes.

Actualmente, la Sección de Farmacotecnia sigue constituyendo una parte fundamental dentro del Servicio de Farmacia de un Hospital al cubrir las lagunas terapéuticas existentes; preparando fórmulas *no disponibles* en el mercado farmacéutico y *adaptando* los medicamentos suministrados por la

industria a las *necesidades particulares* de cada paciente, nunca intentando hacer competencia alguna a la industria farmacéutica.

Enumeramos varias causas que actualmente están revalorizando la formulación magistral:

a) Permite la elaboración de medicamentos recién investigados que la industria aún no ha registrado, así como los que han dejado de prepararse temporal o definitivamente por la misma.

b) Permite asociar en una misma fórmula varios medicamentos a dosis personalizadas.

c) Permite la dilución de fármacos en vehículos adecuados (dosificaciones no comercializadas de un medicamento, como frecuentemente ocurre en pediatría y geriatría, vías de administración especial).

d) Permite la elaboración de preparados de corta estabilidad como citostáticos, mezclas intravenosas y

nutriciones parenterales.

e) El reenvasado de preparados comerciales es requisito indispensable en la unidosis.

f) Si existen problemas de sensibilización se podría prescindir de los excipientes en las preparaciones extemporáneas.

g) La medicación placebo puede ser elaborada como formulación magistral.

OBJETIVOS

- Dar soluciones a través de la formulación a las peticiones de preparados necesarios no existentes en el mercado.

- Saber seleccionar la forma farmacéutica más adecuada a la naturaleza y propiedades de la sustancia medicamentosa y, simultáneamente, conseguir la mayor biodisponibilidad posible.

- Establecer una metódica de trabajo normalizada.

- Detectar posibles incompatibilidades, sinergismos o antagonismo entre los distintos componentes de la formulación.

- Aplicar uno o varios programas informáticos que permitan llevar un registro de las materias primas existentes en la unidad de las formulaciones ya protocolizadas en el Servicio y de los productos elaborados.

- Establecer programas de garantía de calidad en las distintas fases a seguir en la consecución de un producto.

- Establecer el período de validez de la fórmula preparada.

METODOLOGIA

Primera fase: Recepción y control de

calidad de las materias primas y materiales de acondicionamiento:

Cada materia prima y material de acondicionamiento tendrá una ficha registro donde especifique características organolépticas, fisicoquímicas, identificación, valoración, condiciones óptimas de conservación, período de validez, junto con las referencias bibliográficas utilizadas.

Segunda fase: Solicitud en el Servicio de Farmacia de la elaboración de una fórmula magistral.

Tercera fase: Estudio de la formulación:

- Búsqueda bibliográfica, elección del excipiente adecuado: compatible con el p.a. y con máximo efecto terapéutico, determinación de la uniformidad de la mezcla p.a. más excipiente, determinación de estudios de estabilidad -biofarmacéuticos- toxicológicos, elaboración de la ficha de la fórmula estudiada e incorporación de la misma al fichero de fórmulas normalizadas del Servicio.

Cuarta fase: Elaboración.

Quinta fase: Análisis y control de calidad de la especialidad.

Sexta fase: Envasado y acondicionamiento.

Séptima fase: Etiquetado.

Octava fase: Establecimiento de la estabilidad del preparado.

Novena fase: Almacenamiento.

Décima fase: Dispensación e información al paciente.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

ANDERSON (eds.). *Remington's pharmaceutical sciences*, 18 ed., Mack Publishing Company,

Manual de Farmacia Hospitalaria

- Pensilvania, 1990.
- ASOCIACION ESPANOLA DE FARMACEUTICOS DE HOSPITALES ZONA VI. *Farmacotecnia en Farmacia de Hospital*, A.E.F.H. Sevilla, 1988.
- DIAZ DE SANTOS (eds.). *Administración de medicamentos, teoría y práctica*, Madrid, 1994.
- FAULI I TRILLO, C. *Tratado de Farmacia Galénica*, Luzán. Madrid, 1993.
- LLOPIS CLAVIJO, M.J., y BAIXAULI COMES, V. *La Formulación Magistral en la Oficina de Farmacia 1.ª parte*. Valencia, 1981.
- LLOPIS CLAVIJO, M.J. y BAIXAULI COMES, V. *La Formulación Magistral en la Oficina de Farmacia 2.ª parte*. Valencia, 1985.
- LLOPIS CLAVIJO, M.J. y BAIXAULI COMES, V. *La Formulación Magistral en la Oficina de Farmacia 3.ª Parte*. Valencia, 1990.
- PUIGVENTOA, F.; SERRA, J.; LONGONI, M.; GINES, J., y VARGAS, J.L. (eds.). *Manual de Fórmulas magistrales y Normalizadas*. Palma de Mallorca, 1992.
- REYNOLDS J.E.F. (ed.). Martindale. *The Extra Pharmacopeia*, 29 ed., The Pharmaceutical Press, London, 1989.
- THE UNITED STATES PHARMACOPEIA CONVENTION (eds.). U. S. *Pharmacopeia National Formulary*, 23 ed., 1995.

CASO PRACTICO

PLANTEAMIENTO

Mujer de 37 años, no hábitos tóxicos, no alergia, poliomielitis a los dos años e intervención en pierna derecha a los 15. Desarrolla fibrosis pulmonar tipo neumopatía intersticial difusa no filiada. Se somete a trasplante pulmonar bilateral.

Se solicita al Servicio de Farmacia información y posibilidad de elaborar anfotericina B vía inhalatoria para profilaxis de la aspergilosis pulmonar invasiva durante la fase de inmunosupresión post-trasplante.

CUESTIONES

a) ¿Es realmente eficaz el empleo de la

anfotericina B, inhalada en este caso? Justificar respuesta.

b) ¿A qué concentración prepararías la fórmula?, ¿qué diluyente emplearías?

c) Especificar modo de elaboración.

d) ¿Qué período de validez considerarías el adecuado?

e) ¿Qué pauta de dosificación aconsejarías utilizar?

f) ¿Dónde actuaría la anfotericina inhalada?

g) ¿Qué tipo de nebulizador aconsejarías utilizar en la administración de la anfotericina?

h) ¿Qué información darías al paciente?

DISCUSION

a) Distintas causas hacen que el pulmón trasplantado sea un órgano diana de infecciones graves. La aspergilosis pulmonar invasiva es la infección fúngica más grave en pacientes sometidos a trasplante pulmonar. A menudo esta infección en estos casos, no responde al tratamiento antibiótico vía sistémica debido a la escasa distribución de éste en el pulmón dificultada también por la isquemia bronquial existente.

La utilización de la vía inhalatoria permite alcanzar concentraciones locales adecuadas (mayores que por vía sistémica), disminuye los efectos adversos sistémicos, consigue un inicio de acción rápido, permite su empleo durante períodos de tiempos más prolongados que por vía parenteral y no requiere hospitalización.

b) Según bibliografía la concentración utilizada es 1 mg/ml y el disolvente empleado es agua para inyectables (API).

c) Se trabaja en cabina de flujo laminar, reconstituyendo el vial de

Fungizona® con 10 ml de API, diluir hasta 50 ml para conseguir una concentración resultante de 1 mg/ml.

d) La anfotericina B en API a concentración de 1 mg/ml y a cualquier condición de conservación es estable 30 días.

e) La pauta de dosificación en este tipo de profilaxis está descrita como: 6 mg/8 h los dos primeros meses del postoperatorio y posteriormente 6 mg/24 h. Otra pauta es administrar entre 10-20 mg/día en dos dosis.

f) Actúa a nivel tópico en fosas nasales, senos paranasales y tracto respiratorio superior, sitios claves donde se origina la infección.

g) Los parámetros farmacocinéticos de la anfotericina B inhalada están íntimamente ligados al tamaño de partícula

que se obtiene al nebulizar la solución. Distintos estudios aconsejan el uso de Respigard® II que consigue un diámetro de partícula de 2,6 micrometros, que permite una óptima distribución del medicamento.

h) Se debe explicar el empleo del nebulizador indicando el tiempo de nebulización (10'); asimismo se debe indicar al paciente que puede ocasionarle mal sabor de boca y tos, aconsejándole el empleo de caramelos suavizantes de la garganta.

ELABORACION DE UNA SOLUCION DE ANFOTERICINA B PARA INHALACION

ALONSO CASTELL, P. (FIR III), SUÑE MARTIN, M.^a P. (FIR III),
MOTA VILLAPLANA, F.M. (FIR II), YURREBASO EGUILIOR, N. (FIR II)

*Coordinador: SABIN URQUIA, M.^a P.
Hospital Vall d'Hebron (Barcelona)*

INTRODUCCION

La sección de farmacotecnia constituye una parte fundamental del Servicio de Farmacia de un hospital. Sus actividades incluyen la elaboración y control de una serie de formulaciones no disponibles en el mercado (fórmulas normalizadas y fórmulas magistrales), la preparación de mezclas intravenosas y de nutrición parenteral, así como el reenvasado de especialidades comerciales. Todo esto con el objetivo de proporcionar formas de dosificación adecuadas a las necesidades del hospital o de determinados pacientes manteniendo un nivel de calidad apropiado.

La organización de la sección de farmacotecnia se ve condicionada por las disponibilidades de personal, espacio y equipamiento del hospital en que se integra, pero básicamente con el fin de adaptarse a las Normas de Buena Fabricación, habrán de diferenciarse las siguientes áreas:

– Area de análisis y control de medicamentos. En esta zona se analizan y controlan las materias primas que llegan al servicio de farmacia, y se realizan los controles de calidad de todo lo preparado antes de su dispensación.

– Area de elaboración de formas farmacéuticas no estériles: fórmulas magistrales, fórmulas normalizadas (cápsulas gelatinosas rígidas, suspensiones, soluciones orales, supositorios y pomadas) y envasado de medicamentos.

– Area de elaboración de formas farmacéuticas estériles (colirios, inyectables y preparación de mezclas intravenosas). En este área se distingue una zona de precámara y la zona donde se sitúa la cabina de flujo laminar horizontal (de calidad 100 según normativa U.S.A. con una capacidad de retención del 99,9% de las partículas 0,3 μ o superiores).

– Area de reenvasado, tanto de líquidos como de sólidos y polvos.

Todas las operaciones mencionadas, de elaboración de la forma farmacéutica, de envasado, de etiquetado y de control se tienen que realizar siempre bajo la supervisión del farmacéutico.

OBJETIVOS

Conocimiento de la terapia inhalada en la profilaxis y/o tratamiento de las infecciones asociadas al trasplante pulmonar.

Elaboración de un preparado estéril de anfotericina B para inhalación, previa consulta de bibliografía, confección de una ficha informativa detallando la fórmula, su indicación terapéutica, modus operandi, conservación y caducidad.

Estudio de estabilidad. Etiquetado. Control de calidad de producto acabado, control de esterilidad.

METODOLOGIA

– Establecimiento de procedimientos normalizados de trabajo (PNT).

– Recepción y control de materias primas y material de acondicionamiento. Todas las materias primas se catalogarán en unas fichas de registro de materias primas que permitan asegurar en cualquier momento, el origen y la calidad de éstas.

– Establecimiento de protocolos de elaboración de preparados no estériles (formas galénicas orales sólidas, orales líquidas, tópicas líquidas, tópicas sólidas) y estériles, detallando en cada ficha informativa la composición (principios activos y excipientes), material a usar, modus operandi, envasado, caducidad, conservación, etiquetado, indicación

terapéutica, bibliografía y observaciones.

– Complimentación de las hojas de elaboración de los preparados, donde conste: número de lote (que se anotará en el libro recetario oficial), fecha de preparación, composición cuali-cuantitativa (anotando el número de lote de las materias primas), modus operandi (indicando el número de la ficha informativa correspondiente), control analítico, material de acondicionamiento, caducidad, observaciones y firma del farmacéutico preparador.

– Controles de calidad de producto acabado (pruebas galénicas, químicas y biológicas) y controles de esterilidad.

– Acondicionamiento (envasado).

– Registro de las preparaciones con un número de lote en el libro recetario oficial.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

ASHP technical assistance bulletin on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. *Am J Hosp Pharm*, 1993; 50:2386-98.

AYESTARAN, A.; MARTORELL, M.; SABIN, P.; ROMAN, A.; GAVALDA, J.; BRAVO, C. *et al.* «Terapia inhalada en el trasplante pulmonar». *El farmacéutico en los hospitales*, 1994; 57: 9-16.

GRUPOS DE TRABAJO. *Elaboración de fórmulas magistrales: criterios generales*. 1.ª ed. Barcelona, 1990.

HUETO, M.; JUAREZ, J.C.; LOPEZ R.M.; SABIN, P., y POU, L. *Determinación de la estabilidad de una solución de anfotericina B para inhalación por HPLC*. Libro de comunicaciones XL Congreso de la SEFH, Toledo, 1995.

VOCALIA NACIONAL DE HOSPITALES. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Indicadores de garantía de calidad en farmacia hospitalaria, Madrid, 1995.

CASO PRACTICO

PLANTEAMIENTO

La aspergilosis pulmonar invasiva es una de las infecciones fúngicas de mayor gravedad en pacientes inmunocomprometidos, como es el caso de pacientes trasplantados pulmonares.

La experiencia inicial del Grupo de Trasplante Pulmonar del Hospital Vall d'Hebron fue de una alta prevalencia de infecciones y enfermedad pulmonar por *Aspergillus spp.* en pacientes portadores de trasplante pulmonar.

Debido a ello y a la inicial ausencia de profilaxis antifúngica, se pasó a instaurar profilaxis con anfotericina B inhalada comenzando con una dosis de 6 mg/8 h los primeros 120 días del postoperatorio y, posteriormente, pasado éste 6 mg/día en una sola dosis.

Con esta pauta la prevalencia de infección y enfermedad por *Aspergillus spp.* ha disminuido de forma notable.

CUESTIONES

¿Es posible la elaboración de un preparado de anfotericina B para administración por vía inhalada?, ¿cuál es la dosis efectiva?, ¿presenta ventajas esta vía de administración respecto a la administración por vía sistémica?

¿Cuáles son las condiciones de elaboración de la anfotericina B por vía inhalada?, ¿cuál es la forma de preparación?, ¿en qué disolvente debe diluirse?, ¿cuál es la concentración idónea de la solución final obtenida?

¿Cuál es la estabilidad de la solución una vez preparada, y cuáles son sus condiciones de conservación?

DISCUSION

Independientemente del tipo de trasplante pulmonar, el pulmón constituye un órgano diana de infecciones graves, por lo que la correcta profilaxis y tratamiento de las infecciones es imprescindible para el buen desarrollo de éste. En este sentido, la utilización de la vía inhalada para administración de fármacos permite alcanzar concentraciones locales adecuadas, disminuir los efectos adversos sistémicos pudiendo utilizar el fármaco durante períodos de tiempo más prolongados y conseguir un inicio de acción rápido evitando el efecto de primer paso.

Según las diferentes fuentes bibliográficas consultadas, la anfotericina B (ANB) para inhalación debe prepararse en condiciones estériles en cabina de flujo laminar horizontal: los viales de Fungizona® (ANB) se reconstituyen con 10 ml de agua estéril y apirógena; seguidamente la solución concentrada (5 mg/ml) se diluye con el mismo disolvente hasta un volumen final de 50 ml, resultando en cada caso una solución acuosa de ANB de concentración 1 mg/ml. Las condiciones de conservación son en nevera (4-8 °C) y protegida de la luz.

La estabilidad inicial de la solución así elaborada era de 7 días en nevera (datos facilitados por el Lab. Squibb); esto obligaba a prepararla frecuentemente y obligaba a los pacientes a acudir a buscar la medicación cada semana.

Con el fin de optimizar su preparación y su dispensación ambulatoria (mayoritaria, actualmente 28 pacientes) el Servicio de Farmacia conjuntamente con

el servicio de bioquímica decidió realizar un estudio de estabilidad química de una dispersión coloidal clara de ANB en agua estéril y apirógena a una concentración de 1 mg/ml.

El método utilizado para la valoración de las muestras fue la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

A raíz del estudio de estabilidad realizado se vio que la solución acuosa estéril de anfotericina B para inhalación a concentración de 1 mg/ml conservada en nevera y protegida de la luz era estable desde el punto de vista químico y de pH durante 30 días.

Ésto supuso por un lado facilitar el

trabajo del farmacéutico, ya que permite preparar más cantidad de solución al ampliar el tiempo de validez y por otro lado favorecer al paciente, el cual en vez de venir semanalmente a buscar la medicación, lo puede hacer quincenalmente o mensualmente, consiguiendo así aumentar la calidad de vida del paciente.