

# FARMACOTECNIA

## BOLETÍN INFORMATIVO

Volumen 4. Nº 1 ENERO – ABRIL 2015



Grupo de Trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

### SUMARIO

- **Período de validez y caducidad de formas farmacéuticas no estériles orales líquidas**
- **Resolución de la AEMPS sobre el plasma autólogo y sus fracciones**
- **Fórmulas magistrales anestésicas de aplicación tópica: gel LAT**
- **Bibliografía fórmulas magistrales**
- **Bibliografía mezclas intravenosas**
- **Otras referencias bibliográficas**

### PERÍODO DE VALIDEZ Y CADUCIDAD DE FORMAS FARMACÉUTICAS NO ESTÉRILES ORALES LÍQUIDAS

Uno de los aspectos más problemáticos en la elaboración de fórmulas magistrales es el establecimiento de la fecha de caducidad o período de validez. Puesto que las fórmulas magistrales son preparaciones extemporáneas que están diseñadas para adaptarse a las necesidades de un paciente concreto, su variabilidad en cuanto a la concentración de principio activo y la composición de excipientes, supone una dificultad añadida a la hora de asignar el período de validez para cada producto elaborado.

Por este mismo motivo, los estudios de estabilidad publicados en la literatura científica no son muy numerosos y asumir el período de validez del estudio, conlleva la reproducción exacta de la fórmula en cuanto a concentración, vehículos y excipientes, condiciones de conservación y envasado. Hay que tener en cuenta que si alteramos cualquiera de estas variables no podemos garantizar que la estabilidad sea la misma que la validada en el estudio original. Por otro lado, se da con frecuencia la necesidad de cubrir un vacío terapéutico o la adecuación de dosis y cambio de forma farmacéutica, como

última alternativa para tratar a determinados grupos de población como los pacientes pediátricos.

En estos casos, y cuando no podamos reproducir formulaciones con estudios de estabilidad bien documentados, deberemos establecer períodos de validez teóricos de forma estandarizada, teniendo en cuenta el nivel de riesgo de la preparación.

La “*Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria*” (GBPP), publicada en 2014 por el MSSSI, tomando como base los capítulos 795 y 797 de la USP, establece los períodos de validez teóricos máximos que se pueden asignar a las preparaciones elaboradas en los servicios de farmacia hospitalaria, en ausencia de datos publicados de estabilidad.

Es importante aclarar que para las formas farmacéuticas no estériles el plazo de validez teórico establecido se asigna en ausencia de datos de estabilidad físico-química, mientras que para las formas farmacéuticas estériles el plazo de validez teórico asignado se refiere a la estabilidad microbiológica, asumiendo que la estabilidad físico-química está documentada. Centrándonos en las formas farmacéuticas no estériles, los plazos de validez recomendados por la GBPP en ausencia de estudios de estabilidad son los siguientes (Tabla I):

Tabla I

Plazo de validez y fecha máxima de utilización de preparaciones no estériles		
<b>Preparaciones no acuosas</b> ( Cápsulas, comprimidos, supositorios...)		Hasta el 25% de la caducidad original, máximo 6 meses
<b>Preparaciones acuosas</b>	Vía oral (soluciones, suspensiones...)	14 días a temperatura entre 2 y 8 °C
	Vía no oral (cremas, soluciones tópicas...)	La duración del tratamiento, máximo 30 días

(GBPP: Anexo 3. Matriz de riesgos para preparaciones no estériles.

Anexo 4. Sección 3: Plazo de validez y fecha de máxima utilización)

Antes de realizar una nueva preparación, el servicio de farmacia debe llevar a cabo una evaluación de los riesgos asociados. Esta evaluación debe constar en la guía de elaboración o protocolo normalizado de trabajo de la preparación. En el anexo 3 de la GBPP se incluye un modelo de decisión (matriz) para preparaciones no estériles que permite determinar el nivel de riesgo de la preparación. Se establecen 3 niveles de riesgo: alto, medio y bajo.

El farmacéutico responsable de la elaboración debe asegurar la calidad del producto final durante todo el periodo de validez que pretende asignar, en un acondicionamiento determinado y cumpliendo las indicaciones de conservación. Para ello, debe llevar a cabo la validación galénica correspondiente según forma farmacéutica, realizando una serie de estudios que se describen en el anexo 4 sobre “Recomendaciones específicas para preparaciones no estériles”. Por ejemplo:

- En las soluciones, tras su preparación se deben asegurar la ausencia de partículas, limpidez y ausencia de precipitados durante el periodo de validez asignado. Si se utilizan medicamentos inyectables para la preparación de soluciones o suspensiones, el farmacéutico debe asegurar siempre la adecuación a la nueva vía de administración (pH, osmolaridad) y la ausencia de sustancias o excipientes que puedan ser peligrosos para el paciente (especialmente en pacientes pediátricos).
- En las suspensiones preparadas a partir de medicamentos sólidos, puesto que son sistemas inestables, debe validarse siempre su estabilidad galénica para asegurar la redispersabilidad, homogeneidad de la preparación tras la agitación, ausencia de agregados y/o precipitados durante el periodo de validez.

Otros ensayos que se pueden realizar durante la validación galénica se describen, según el tipo de preparación, en la Farmacopea Europea.

La asignación de plazos de validez superiores a los establecidos en la GBPP, deberá justificarse con el estudio de estabilidad correspondiente.

En el caso de preparaciones de alto riesgo de contaminación, según la clasificación de la matriz, solo se podrán asignar periodos de validez superiores si la preparación se ha realizado en zonas de ambiente controlado.

Entre las preparaciones no estériles, las formas orales líquidas son las que suelen presentar más dudas para asignar un período de validez teórico y de seguridad. Ello es debido en gran parte al grupo de población al cual están destinados, siendo en su gran mayoría pacientes pediátricos de muy corta edad, como neonatos y lactantes.

Las soluciones o suspensiones acuosas son más inestables, desde el punto de vista físico-químico, que las formas sólidas y mucho más vulnerables a la contaminación microbiológica. Además, la mayor parte de los estudios de estabilidad, por ser formas farmacéuticas no estériles, no incluyen estudios de estabilidad microbiológica. La inclusión de conservantes puede alterar la estabilidad físico-química, mientras que la elaboración de fórmulas sin conservantes puede acortar el período de validez por riesgo de contaminación. Además, hay que tener en cuenta, que se trata de preparados multidosis.

El grupo de Farmacotecnia de la SEFH ha considerado conveniente consensuar unos períodos de validez más específicos, teniendo como objetivos la unificación de criterios y la seguridad del paciente. Para ello se han valorado los siguientes aspectos: vulnerabilidad de la preparación desde el punto de vista microbiológico y la presencia o ausencia de conservantes (Tabla II):

Tabla II

<b>Plazo de validez / fecha máxima de utilización de preparaciones acuosas orales líquidas para principios activos que se pueden conservar a temperatura ambiente y a Tª 2-8°C (recomendaciones / consenso GFT SEFH)</b>	
<b>Sin estudios de estabilidad físico-química</b>	a) Máximo 14 días a Tª 2-8°C envase cerrado. Una vez abierto el envase 8 días Tª 2- 8°C (sin conservantes) o 14 días a Tª 2-8°C (con conservantes).
<b>Con estudios de estabilidad físico-química ≥ 30 días y sin conservantes</b>	b) Máximo 30 días Tª 2-8°C envase cerrado. Una vez abierto 14 días. Tª 2- 8°C. c) En ambiente controlado: 30 días Tª ambiente o a Tª 2-8°C en envase cerrado. Una vez abierto 8 días Tª ambiente o 14 días a Tª 2- 8°C.
<b>Con estudios de estabilidad físico-química &gt;30 días, con conservantes y sin estudios de estabilidad microbiológica</b>	d) La misma caducidad que la físicoquímica hasta un máximo de 90 días en envase cerrado a Tª 2-8°C, tras apertura hasta un máximo de 30 días a Tª 2-8°C. e) En ambiente controlado: La misma caducidad que la físico-química hasta un máximo de 90 días a Tª ambiente o a Tª 2-8°C en envase cerrado, tras apertura 30 días a Tª ambiente o a Tª 2-8°C.
<b>Para fórmulas individualizadas no es necesario realizar control microbiológico ajustándose a los cinco postulados iniciales a) b) c) d) e)</b>	
<b>Para la elaboración de lotes (cantidades para más de 25 pacientes ) apartados b) c) d) y e)</b>	f) Cuando validemos el método de preparación de una nueva fórmula, incorporar ensayo de carga microbiana para formas orales de la Farmacopea. Criterios:  <103 UFC/mL de bacterias aerobias,  <102 UFC/mL de hongos,  ausencia de E.coli

No se recomienda elaborar ningún lote para el apartado a)

Existen algunos principios activos para los cuales no se recomienda su almacenamiento y conservación a temperaturas de refrigeración, para estos casos se han establecido los siguientes períodos de validez (Tabla III):

Tabla III

<b>Plazo de validez / fecha máxima de utilización de preparaciones acuosas orales líquidas con conservación solo a Tª ambiente (no &gt; 25°C) ( recomendaciones / consenso GFT SEFH)</b>	
<b>Con estudios de estabilidad físico-química ≥ 30 días y sin conservantes</b>	g) Máximo 14 días envase cerrado. Una vez abierto 8 días. h) En ambiente controlado: 30 días en envase cerrado. Una vez abierto 8 días.
<b>Con estudios de estabilidad físico-química &gt;30 días, con conservantes y sin estudios de estabilidad microbiológica.</b>	i) Máximo 30 días envase abierto o cerrado j) En ambiente controlado: máximo 90 días en envase cerrado, abierto máximo 30 días.
<b>Para fórmulas individualizadas no es necesario realizar control microbiológico ajustándose a los cuatro postulados iniciales g) h) i) y j)</b>	
<b>Para la elaboración de lotes (cantidades para más de 25 pacientes ) con estudios de estabilidad físico-química &gt;30 días, con conservantes y sin estudios de estabilidad microbiológica</b>	k) Cuando validemos el método de preparación de una nueva fórmula, incorporar ensayo de carga microbiana para formas orales de la Farmacopea. Criterios: <103 UFC/mL de bacterias aerobias,  <102 UFC/mL de hongos,  Ausencia de E.coli.

En cuanto al envasado y acondicionamiento de las preparaciones orales líquidas, con objeto de reducir al máximo las posibles puertas de entrada a la contaminación microbiana, sería conveniente seguir una serie de recomendaciones:

- Realizar el último lavado del utillaje y los envases con agua purificada.
- La vestimenta debe incluir calzas, bata de material libre de partículas, gorro y mascarilla. Se debe asegurar una adecuada higiene de manos, uso de soluciones hidroalcohólicas y utilización guantes sin polvo para la preparación.
- Por ser preparados multidosis, los envases no deberían permanecer abiertos más de 8- 14 días sin conservantes y 30 días con conservantes, por lo que sería aconsejable repartir

Bibliografía :

Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2014. <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>

### **RESOLUCIÓN DE LA AEMPS SOBRE EL PLASMA AUTÓLOGO Y SUS FRACCIONES**

El 23 de mayo de 2013 se publicó la Resolución de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) *en la que se establece como medicamento de uso humano el uso terapéutico no sustitutivo del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados, para atender necesidades especiales.*

En los últimos años el uso de los llamados «factores de crecimiento» ha experimentado un notable crecimiento para muchas de patologías y situaciones clínicas. De todos ellos, quizá los que han alcanzado un uso más extendido son los factores de crecimiento de origen plasmático con diferentes variantes metodológicas, o plasma rico en plaquetas (PRP), además del colirio de suero autólogo, utilizado desde hace muchos años, y al que cabe aplicar también esta resolución según la AEMPS.

El PRP se puede obtener de forma manual mediante *técnica abierta* o mediante kits desechables con *técnica cerrada*. Según el método utilizado se obtienen distintas fracciones como el preparado rico en factores de crecimiento (PRGF), plasma rico en plaquetas y factores de crecimiento (PRPGF), plasma rico en plaquetas (PRP), plasma pobre en plaquetas (PPP), plasma rico en plaquetas y rico en leucocitos (LR-PRP), plasma rico en plaquetas y pobre en leucocitos (LP-PRP). Bajo la nomenclatura de PRP se engloban por tanto las diferentes fracciones, anteriormente citadas, aunque no se

la cantidad total elaborada en varios envases ajustándose a esta recomendación.

- Seleccionar envases con obturador para jeringas orales como primera elección.

. En caso de urgencia, se recomienda entregar de forma temporal las preparaciones en unidades monodosis que contengan la dosis individualizada para el paciente; por ejemplo, en jeringas precargadas orales o para sonda o en otros contenedores monodosis para líquidos.

.En la información al paciente, incluir normas de higiene para la correcta manipulación del envase y los períodos de validez una vez abierto.

### **Grupo de Trabajo Farmacotecnia SEFH 2015**

conoce la influencia de las distintas fracciones en la práctica clínica. Las plaquetas juegan un papel muy importante en la reparación y regeneración de diferentes tejidos mediante la secreción de factores de crecimiento y otras citoquinas. La definición más aceptada en la literatura para el PRP lo define como un volumen de plasma autólogo que contiene una concentración de plaquetas superior al nivel basal (150.000-350.000/ $\mu$ L).

Consecuencias de la consideración del PRP como un medicamento de uso humano:

- El PRP *no* puede ser considerado como un *medicamento elaborado industrialmente*, por lo que no se pueden aplicar los aspectos regulatorios de los medicamentos de uso humano de producción industrial, ni como *medicamento de terapia avanzada* (Reglamento (CE) nº 1394/2007 de Parlamento Europeo y del Consejo).

- Solo podrán prescribirlo médicos, odontólogos y podólogos, en el ámbito de sus competencias respectivas, con la cualificación adecuada, con experiencia en el tratamiento, con el equipamiento o instrumentación adecuada y en establecimientos, centros o servicios sanitarios que estén debidamente autorizados de acuerdo con la normativa vigente en las respectivas comunidades autónomas.

- Prohibición de cualquier tipo de publicidad de dichos productos destinada al público en general.

## Garantías de calidad

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no considera necesaria una autorización caso por caso, pero marca las garantías mínimas exigibles para el uso de este tipo de productos, siendo responsabilidad del facultativo prescriptor la demostración de su cumplimiento ante las autoridades competentes en materia de inspección.

- El facultativo prescriptor será el responsable de garantizar el cumplimiento de las garantías mínimas de calidad en la producción (aunque el procesado y la obtención sean realizados por un tercero).
- Métodos de obtención de PRP:
  - De forma manual con “*técnica abierta*”, el método empleado deberá ser evaluado desde el punto de vista de calidad; se deberá solicitar una inspección a la autoridad competente, la cual deberá verificar la adecuación de las instalaciones y de las actividades de producción y de control de calidad efectuadas, tomando como referencia lo establecido en las Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea.
  - Métodos de obtención de PRP mediante kits desechables con “*técnica cerrada*”, se deberán seguir las instrucciones descritas en cada sistema comercial. El kit empleado deberá disponer de marcado CE otorgado para dicho uso. La inspección por parte de las autoridades competentes se realizará en los casos en los que se estime oportuno.

## Garantías de eficacia

Los campos en los que se ha aplicado el PRP son amplios, abarcando usos en odontología y cirugía maxilofacial, traumatología, medicina deportiva y reumatología, cirugía plástica, medicina estética, oftalmología, cirugía vascular, neurocirugía, otorrinolaringología, urología, quemados, dermatología o cirugía torácica, aunque en pocas de esas indicaciones se han realizado ensayos clínicos de suficiente calidad para poder obtener conclusiones.

La AEMPS establecerá un listado de aplicaciones sobre las que existe evidencia de un balance beneficio riesgo favorable al

uso de cada PRP, aquellas en las que se haya demostrado que el beneficio/riesgo es negativo, y aquellas en las que sean necesarias mayores evidencias.

## Garantías de trazabilidad

El médico prescriptor deberá adoptar las medidas precisas que impidan la transmisión de enfermedades infecciosas. Se aplicará el Capítulo V sobre donación autóloga y autotransfusión del Real Decreto 1088/2005 en lo que corresponda.

La información que se ha de facilitar a los donantes de sangre o componentes autólogos será como mínimo la que se especifica en los apartados 2, 5 y 10 del anexo I.A del citado Real Decreto:

*Apartado 2.* Razones por las que es necesaria la exploración física, anamnesis y análisis de la donación, así como la importancia del consentimiento informado. En el caso de donaciones autólogas, se informará sobre la posibilidad de exclusión y las razones por las que el procedimiento no se llevará a cabo si existe riesgo para la salud.

*Apartado 5.* Información específica sobre la naturaleza de los procedimientos que se siguen en el proceso de donación, tanto homóloga como autóloga, y sobre los riesgos asociados. En el caso de donaciones autólogas, la posibilidad de que la sangre autóloga o sus componentes no resulten suficientes para las necesidades previstas.

*Apartado 10.* Información sobre la posibilidad que tiene el donante de realizar las preguntas que considere oportunas.

## Criterios de exclusión

Exclusión permanente:

- Enfermedad cardíaca grave
- Antecedentes de hepatitis B, excepto las personas que resulte negativo el AgHBs, marcadores positivos para el VHC, marcadores positivos para VIH- I/II, marcadores positivos para HTLV I/II.

Exclusión temporal:

- Infección bacteriana activa

Análisis de las donaciones : en cada donación\_ deberán realizarse las pruebas analíticas que se indican en el Anexo III del Real Decreto 1088/2005:

Pruebas para la detección de agentes infecciosos: sífilis (pruebas serológicas), hepatitis B (AgHBs), hepatitis C (Anti-VHC y pruebas de amplificación genómica del ácido nucleico (

NAT)), VIH I/II (Anti-VIH I/II) y aquellas pruebas necesarias para detectar portadores de otros agentes infecciosos en determinados donantes por sus circunstancias epidemiológicas concretas.

Únicamente serán aceptadas donaciones con resultados inequívocamente negativos.

La aplicación fuera de las condiciones establecidas solo se podrá realizar en el contexto de un ensayo clínico o como tratamiento individual autorizado por parte de la Agencia como uso compasivo.

### **Garantías de Farmacovigilancia**

Los profesionales sanitarios tienen el deber de comunicar con celeridad a los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de cada Comunidad Autónoma las sospechas de reacciones adversas de las que tengan conocimiento.

**Autora: Ana Cristina Riestra Ayora. Instituto Oftalmológico Fernández-Vega. Oviedo**

Se puede acceder a la información completa en:

1.-[Resolución por la que se establece la clasificación del uso terapéutico no sustitutivo del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados, como medicamentos de uso humano para atender necesidades especiales.](#)

2.-[Informe/VI/23052013](#). Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas. Fecha de publicación, 23 de mayo de 2013.

3.- REAL DECRETO 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión.

<https://www.boe.es/boe/dias/2005/09/20/pdfs/A31288-31304.pdf>

### **FORMULAS MAGISTRALES ANESTÉSICAS DE APLICACIÓN**

#### **TÓPICA: GEL LAT**

Prevenir el dolor durante los procedimientos de cura, diagnóstico y tratamiento es una prioridad en el cuidado pediátrico ya que una analgesia inadecuada puede provocar en el niño un aumento de la sensibilidad al dolor, miedo y ansiedad en posteriores procedimientos médicos.

La necesidad de conseguir anestésicar la zona a suturar sin que la inducción de la anestesia produzca dolor, motivó la investigación de nuevas fórmulas anestésicas de aplicación tópica, con la consiguiente obtención de beneficios tales como la reducción de la percepción del dolor, la mejora de la colaboración del paciente y la reducción de la distorsión de los márgenes de la herida a tratar.

La lidocaína al 1-2% infiltrada sigue siendo el método de inducción de la anestesia más estudiado y utilizado, pero sin

### **Garantías de información**

El paciente debe recibir antes de su uso una información mínima que le garantice que se cumple con los requisitos de calidad, los aspectos conocidos sobre la eficacia del PRP en la indicación concreta en la que va a ser utilizado, así como las ventajas de aplicar esta terapia sobre otras existentes, los riesgos conocidos y las formas en que cualquier posible reacción adversa puede ser notificada.

Será responsabilidad del médico prescriptor garantizar que esta información mínima sea recibida por el paciente que se va a someter a un tratamiento con PRP.

El prescriptor será responsable de la elección del PRP en el marco de las diferentes alternativas terapéuticas para la patología en concreto de que se trate, así como del cumplimiento de los requisitos expuestos anteriormente.

embargo el dolor que causa su administración supone un fenómeno doloroso, traumático y puede conducir a la deformación de los tejidos.

El uso de la anestesia tópica, especialmente tetracaína y soluciones de cocaína, ha sido habitual en muchas especialidades. El diseño de fórmulas tópicas con anestésicos locales asociados o no a vasoconstrictores ha ido evolucionando en las últimas décadas. La presencia de algún vasoconstrictor es fundamental ya que impide o dificulta la absorción de los anestésicos y permite administrar dosis más altas, con mayor eficacia y prolongación del efecto.

El primer preparado tópico que se evaluó fue la fórmula anestésica TAC (tetracaína 0,5%, adrenalina 0,05%=1/2000, cocaína 11'8%), sin embargo se han descrito signos de toxicidad, agitación, desorientación, etc. asociados a accidentes o a una aplicación deliberada en las mucosas. Estos efectos han

sido atribuidos al componente cocaína. Se comprobó que TAC era tan eficaz como la lidocaína infiltrada subcutánea, pero mucho más aceptada por ser de aplicación tópica. Sin embargo, el hecho de presentar cocaína en su composición, restaba aceptación del preparado.

Posteriormente se estudió una nueva formulación, el LAT, cuya composición varía en función de la bibliografía consultada (lidocaína 1,5% al 5%, adrenalina 0,05% al 0,2%,

tetracaína 0,5% al 1%). Con la experiencia y diferentes estudios se pudo concluir que el LAT era igual de eficaz que el TAC, pero más seguro, más económico y exento de las complicaciones asociadas a la cocaína.

Otras alternativas que han ido surgiendo son: la fórmula LAT en gel y solución, tetracaína base, tetracaína-lidocaína en gel hidrocoloide y EMLA® (lidocaína-prilocaína) entre otras (Tabla I).

Tabla I. Anestésicos tópicos

<i>FM</i>	<i>Aplicación</i>	<i>Tiempo efecto</i>	<i>Efectividad</i>	<i>Complicaciones</i>
TAC	2-5 ml (1ml/cm de herida) durante 10-30 minutos	10-30 minutos después de la aplicación.	Similar a lidocaína SC	Toxicidad
LAT	1-3 ml directamente en la herida durante 15-30 minutos	20-30 minutos después de la aplicación.	Similar a TAC	Irritación local
EMLA®	1-2 g/10 cm <sup>2</sup> en piel intacta	1-2 horas después de la aplicación	Variable	Dermatitis de contacto, Metahemoglobinemia

La mezcla eutéctica de anestésicos locales EMLA® (lidocaína 2,5%, prilocaína 2,5%) está comercializada en España pero su uso solo está aprobado sobre piel intacta, en procedimientos cutáneos que pueden causar dolor (venopunción, punción lumbar, vacunación y circuncisión). Es más costosa que otras fórmulas de anestesia tópica, presenta una lenta absorción con un inicio de efecto más tardío (entre una y dos horas) y se ha asociado con reacciones adversas ocasionales como enrojecimiento y escaldado en el lugar de la aplicación. Además, se han producido casos de metahemoglobinemia en niños de menos de tres meses expuestos a dosis altas de EMLA® durante periodos prolongados.

La FM LAT presenta una eficacia anestésica a los 20-30 minutos de la aplicación y su formulación en gel permite la aplicación en heridas abiertas como las laceraciones de la piel. Estas requieren limpieza y sutura, siendo muy frecuentes en niños tratados en urgencias. Ninguno de los agentes anestésicos tópicos estándar como EMLA® (lidocaína, prilocaína) y Ametop® (tetracaína) se pueden aplicar a heridas abiertas, ya que no contienen un agente vasoconstrictor por lo que la absorción rápida de los principios activos puede producir toxicidad sistémica.

La utilidad de gel LAT reside en la reducción de inyecciones de anestésico local al limpiar y suturar heridas abiertas simples (6-8 cm), sobre todo cuando se localizan en cara y cuero cabelludo, pero no debe utilizarse en partes acras (puntas de los dedos, pabellón auricular, nariz, etc) y mucosas. Es imprescindible llevar a cabo todo el proceso bajo condiciones de asepsia: limpiar la herida con suero y aplicar una capa de gel de aproximadamente 5 mm por encima de la herida, abarcando todo el contorno. Cubrir con una gasa y dejar actuar 20 minutos. Transcurrido este tiempo, comprobar el dolor con una aguja, si ha sido eficaz, se retira el gel con una gasa y se procede a la sutura. Si la zona sigue estando sensible, se aplica una nueva capa de gel y se esperan 10 minutos más. Si persiste el dolor, considerar administrar lidocaína subcutánea.

Aunque existen variaciones en cuanto a la composición de la FM del gel LAT (principios activos y excipientes) recomendamos la referenciada en la Tabla II por ser la más descrita en los estudios y a sus referencias de estabilidad. En la Tabla III se especifican las materias primas para preparar el gel de carboximetilcelulosa 3% que se esterilizará posteriormente a su preparación.

Tabla II. **Gel LAT**

Lidocaína clorhidrato	4000 mg
Adrenalina bitartrato	180 mg
Tetracaína clorhidrato	500 mg
Metabisulfito sódico	75 mg
Agua para inyectables (API)	25 ml
Gel Carboximetilcelulosa 3% estéril	csp 100 mL

Equivalencias:

- 1,8 mg adrenalina bitartrato equivalen a 1 mg de adrenalina base.
- Se puede utilizar epinefrina inyectable en dilución 1/2000 que equivale a 0,05% o 1/1000 equivalente a 0,1%.

Tabla III. Gel carboximetilcelulosa 3%

Carboximetilcelulosa sódica viscosidad media	3g
Glicerol	10g
Agua para inyectables (API)	csp 100 ml

La preparación de la FM debe garantizar la esterilidad de todo el proceso para reducir la posibilidad de contaminación de la herida (matriz de riesgo de nivel alto), esto hace que su elaboración sea complicada en los servicios de farmacia, principalmente por la esterilización del gel (partimos de materias primas no estériles) y requerir un envasado en dosis unitarias, por lo que muchos han optado por delegarla a terceros.

#### **PNT GEL LAT:**

Descripción: gel de lidocaína 4%, adrenalina 0,1%, tetracaína 0,5%. Jeringas precargadas 3 ml.

#### **I. Material:**

Campana de flujo laminar horizontal (CFLH), vaso de precipitados de 250 ml, mortero de vidrio, varilla de vidrio, jeringa de 50 ml, filtro de 0,22 micras, jeringas de 5ml, tapones para jeringas y bolsa de plástico protectora de la luz.

#### **II. Preparación:**

Para su elaboración todo el material utilizado en la CFLH debe estar previamente esterilizado (vaso precipitados, varilla vidrio, mortero, etc) y se trabajará en CFLH una vez pesados todos los componentes.

1. Fuera de la CFLH preparar el gel de carboximetilcelulosa 3% estéril: humectar en un mortero la carboximetilcelulosa sódica con la glicerina hasta formar una pasta homogénea. Calentar el agua a 60 °C, añadir a la pasta anterior y agitar rápidamente hasta enfriamiento. Dejar reposar. Envasar en frascos de vidrio topacio y esterilizar por autoclave a 15 psi y 250 °F (121°C) 30 minutos.

2. Pesar la tetracaína, el bisulfito de sodio, la lidocaína HCl y la adrenalina bitartrato y verter en el vaso de precipitados.

3. En la CFLH añadir 25 ml de API en el vaso de precipitados con los principios activos pesados y agitar hasta completa disolución. Cargar la solución en una jeringa de 50ml y acoplar el filtro de 0,22 micras.

4. Verter 75 ml de gel carboximetilcelulosa 3% estéril en un mortero y romper las burbujas grandes con la varilla de agitación.

5. LENTAMENTE y estequiométricamente inyectar la solución filtrada sobre el gel en el mortero. Remover con un patrón en forma de ocho con la varilla de vidrio para evitar las burbujas de aire. Si es necesario, dejar reposar en la campana hasta que las burbujas de aire suban a la superficie.

6. Cargar dosis de 3 ml en las jeringas de 5ml colocando sólo la punta en el gel. Limpiar la boquilla con alcohol, colocar el tapón y etiquetar.

7. Colocar las jeringas en grupos de 10 en bolsas con protección de la luz.

#### **III. Control calidad:**

Gel incoloro, ligeramente lechoso, sin burbujas de aire.

Control de esterilidad microbiológica por lote preparado.

#### **IV. Estabilidad:**

150 días en nevera (2-8°C) y 21 días a temperatura ambiente.

Proteger de la luz.

**V. Matriz de riesgo:** preparación estéril, CAACAD (nivel riesgo alto)

#### **VI. Recomendaciones de uso:**

• *Utilización:*

- Laceraciones simples de la cabeza, cuello, miembros, o tronco.
- Heridas menores a 8 cm de longitud. Optimo de 5 cm.
- Condiciones asépticas en todo momento.



• *Dosis:*

- La dosis es de 0,5 ml a 1,0 ml por cm de longitud de la herida , hasta un máximo de :

2 ml en edades de 1-3 años

3 ml en mayores de 3 años

• *Aplicación:*

- Coloque la dosis de gel LAT en la herida abierta y cubierta con vendaje oclusivo (gasa estéril).
- Presione firmemente sobre el vendaje durante 20-30 minutos.
- Después de retirar la gasa, probar la eficacia de la anestesia al tocar con una aguja estéril 27G.

- La limpieza de la herida y sutura debe ser completado en los 15 minutos posteriores a la eliminación del gel.

- Cada jeringa/frasco es para uso en un solo paciente, y debe ser desechada en las siguientes 24 horas de la apertura.

• *Contraindicaciones:*

- Alergia a los anestésicos tipo amida.
- Contaminación grave de la herida.
- No utilizar en membranas, mucosas, dígitos, genitales, oído o nariz.

• *Efectos adversos:* Irritación local.

• *Precauciones:*

Alergia a alguno de los ingredientes del producto

**Autores: Juan Carlos Pérez Pons, Ana Vanrell Ballester. Servicio Farmacia. Hospital Son Llàtzer. Palma Mallorca. Islas Baleares.**

**Bibliografía**

1. Eidelman A, Weiss JM, Baldwin CL, Enu IK, McNicol ED, Carr DB Topical anaesthetics for repair of dermal laceration. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jun 15;(6):CD005364. doi: 10.1002/14651858.CD005364.pub2. Review.
2. Ernst AA et.al. Lidocaine, adrenaline, tetracaine (LAT Gel) versus injectable buffered lidocaine for local anesthesia in laceration repair. West J Med 1997; 167:79-81.
3. Schilling CG et.al. Tetracaine, epinephrine (adrenaline) and cocaine (TAC) versus lidocaine, epinephrine (adrenaline), tetracaine (LET) for anesthesia of lacerations in children. Annals of Emergency Med 1995; 25: 203-8.
4. Ferguson C; Loryman B. Topical anaesthetic versus lidocaine infiltration to allow closure of skin wounds in children. Emergency Medicine Journal 2005; 22: 507-509.
5. Resch K, Schilling C, Borchert BD, et al. Topical Anesthesia for Pediatric Lacerations: A Randomized Trial of Lidocaine-Epinephrine-Tetracaine Solution Versus Gel. Annals of Emergency Medicine 1998; 32: 693-697.
6. Kundu S, Achar S. Principles of office anesthesia: part II. Topical Anesthesia. American Family Physician 2002: 99-102.
7. Eidelman A, Weiss JM, Enu IK, et al. Comparative efficacy and costs of various topical anesthetics for repair of dermal lacerations: a systematic review of randomized, controlled trials. Journal of Clinical Anesthesia 2005; 17:106-116
8. Chipont Benabent E, García-Hermosa P, Alió Y Sanz JL. Suture of skin lacerations using LAT gel. Arch Soc Esp Oftalmol 2001; 7: 505-8.
9. Mc Elhiney L. Compounded local anesthetics to minimize pain from medical procedures. International Journal of Pharmaceutical Compounding 2008; 12: 192-197.
10. Pharmacy compounding manual. Alberta Health Services. Calgary and area. Dec 2013.

## BIBLIOGRAFIA FÓRMULAS MAGISTRALES

<b>AZATIOPRINA</b>	Amin A, Bourget P, Vidal F et al. Physicochemical and Microbiological Stability of Azathioprine in InOrpha Suspending Agent Studied Under Various Conditions. <i>Int J Pharm Compound 2015; 19:73-77.</i>
<b>AZUL DE TRIPANO</b>	Allen Loyd V Jr. Trypan Blue 0.06% Ophthalmic Solution. <i>Int J Pharm Compound 2015; 19:151.</i>
<b>CLORPROMAZINA</b>	Prohotsky DL, Juba KM, Zhao F. Formulation and Stability of an Extemporaneously Compounded Oral Solution of Chlorpromazine HCl. <i>Journal of Pain &amp; Palliative Care Pharmacotherapy 2014; 28: 367–370.</i>
<b>BEVACIZUMAB</b>	Pereboom M, Becker ML, Amenchar M et al. Stability Assessment of Repackaged Bevacizumab for Intravitreal Administration. <i>Int J Pharm Compound 2015; 19:70-72.</i>
<b>GABAPENTINA</b>	Heustess A, Spigener S, Sweitzer S et al. Analgesic Efficacy and Transdermal Penetration of Topical Gabapentin Creams: Finding an Optimal Dose and Pre-treatment Time. <i>Int J Pharm Compound 2015; 19:167-173.</i>
<b>HEPARINA</b>	Allen Loyd V Jr. Heparin 335-United/Gram Gel-Cream. <i>Int J Pharm Compound 2015; 19:145.</i>
<b>LIDOCAINA HIDROCLORURO</b>	Allen Loyd V Jr. Lidocaine Hydrochloride 4% Topical Solution. <i>Int J Pharm Compound 2015; 19:67.</i>
<b>MELATONINA</b>	Zerbit J, Bordenave J, Benoit G. Physicochemical and microbiological stability studies of a melatonin oral suspension in a commercially available vehicle for paediatric use. <i>Eur J Hosp Pharm 2015; 22:89-93.</i>
<b>MELFALAN</b>	Buitrago E, Lagomarsino E; Mato G et al. Stability of Melphalan Solution for Intravitreal Injection for Retinoblastoma <i>JAMA Ophthalmology 2014; 132: 1372-1373.</i>
<b>NADOLOL</b>	Villalba-Moreno AM, Cotrina-Luque J, Alvarez Del Vayo-Benito C et al. Nadolol for the treatment of infantile hemangioma . <i>Am J Health Syst Pharm 2015; 72:44-46.</i>
<b>URSODESOXICÓLICO ÁCIDO</b>	Santoveria A, Sanchez Negrin E, Charola L et al. Study of quality and stability of ursodeoxycholic acid formulations for oral pediatric administration. <i>Int J Pharm 2014; 477: 32-38.</i>

## BIBLIOGRAFIA MEZCLAS INTRAVENOSAS

<b>AMOXICILINA AMPICILINA</b>	Patel R, Li K, Shastri M et al. Stability of ampicillin and amoxicillin in peritoneal dialysis solutions. <i>Am J Health Syst Pharm 2015; 72:13-14.</i>
<b>ANIDULAFUNGINA</b>	Tobudic S, Donath O, Vychtyl A et al. Stability of Anidulafungin in Two Standard Peritoneal Dialysis Fluids. <i>Perit Dial Int 2014; 34:798-802.</i>
<b>BUTORFANOL ROPIVACAINA</b>	Fuchao C, Peng L, Benhong Z et al. Stability of an epidural analgesic admixture containing butorphanol tartrate and ropivacaine hydrochloride. <i>Eur J Hosp Pharm 2015; 22:7-11.</i>

<b>CEFEPIME VANCOMICINA</b>	Berti AD, Hutson PR, Schulz LT, Webb AP, Rose WE. Compatibility of cefepime and vancomycin during simulated Y-site administration of prolonged infusion. <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2015; 72:390-395.
<b>INSULINA ASPARTATO</b>	Voirol P, Berger-Gryllaki M, Pannatier A et al. Visual compatibility of insulin aspart with intravenous drugs frequently used in ICU. <i>Eur J Hosp Pharm</i> 2015; 22:123-124.
<b>METARAMINOL</b>	To T.P, Ching M.S, Booth J.C et al. Feasibility and stability of metaraminol <i>in pre-filled syringes</i> . <i>J Pharm Pract Res</i> 2014; 44: 89-94.
<b>METOCLOPRAMIDA DIFENHIDRAMINA DEXAMETASONA</b>	Kintzel PE, Zhao T, Wen B et al. Stability of i.v. admixture containing metoclopramide, diphenhydramine hydrochloride, and dexamethasone sodium phosphate in 0.9% sodium chloride injection. <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2014; 71:2061-2065.

### BIBLIOGRAFIA TEMAS VARIOS

Traynor K, <b>NIOSH revamps hazardous drugs update.</b> <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2014; 71:2099-2100.
Robinson A, Wermeling DP. <b>Intranasal naloxone administration for treatment of opioid overdose.</b> <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2014; 71:2129-2135.
Ricci MS, Frazier M, Moore J et al. <b>In-use physicochemical and microbiological stability of biological parenteral products.</b> <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2015; 72:396-407.
Wang E, Bolt JL, Décarie D et al. <b>Stability of Dabigatran Etexilate in Manufacturer's Blister Pack, Unit-Dose Packaging, and Community Pharmacy Blister Pack.</b> <i>The Canadian Journal of Hospital Pharmacy. Vol 68(1).</i>
Randhawa A, Shah A, Day C. <b>Compatibility of Daptomycin with Commercially Available Syringe Filters.</b> <i>Hospital Pharmacy</i> 2015; 50 (1).
Humbert-Delaloye V, Berger-Gryllaki M, Voirol P et al. <b>Screening for physicochemical incompatibilities of intravenous drugs in intensive care units: the case of monobasic potassium phosphate and furosemide</b> <i>Eur J Hosp Pharm</i> 2015; 22:1 56-58.
López-Cabezas C, Guerrero L, Molas G et al. <b>Physicochemical compatibility of high concentration drugs usually Y-site administered in intensive care units.</b> <i>Eur J Hosp Pharm</i> 2015; 22:2 107-112.
Gaspar M, Torrico F, Novajarque L y col. <b>Medicamentos de Administración Parenteral: Recomendaciones de preparación, administración y estabilidad.</b> <i>Farm Hosp</i> 2014; 38:461-467.
Hadziabdic J, Elezovic A, Rahic O et al. <b>Stability of Suspensions: Theoretical and Practical</b>

**Considerations before Compounding.**

*Int J Pharm Compound 2015; 19:78-85.*

Respaud R, Marchand D, Parent C et al. **Effect of formulation on the stability and aerosol performance of a nebulized antibody.**

*mAbs 2014; 6, 5: 1347-1355.*

Akers M J. **Basics of Sterile Compounding: Sterilization Methods in Sterile Product Manufacturing.**

*Int J Pharm Compound 2015; 19:127-138.*

**Coordinación :**

- Carmela Dávila Pousa. Complejo Hospitalario de Pontevedra

*e-mail: maria.del.carmen.davila.pousa@sergas.es*

- M<sup>a</sup> Nieves Vila Clérigues. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

*e-mail: vila\_mni@gva.es*

**Autores:**

Grupo de Trabajo Farmacotecnia SEFH 2015

Ana Cristina Riestra Ayora. Instituto Oftalmológico Fernández-Vega. Oviedo

Juan Carlos Pérez Pons, Servicio Farmacia. Hospital Son Llätzer. Palma Mallorca. Islas Baleares.

Ana Vanrell Ballesterero. Servicio Farmacia. Hospital Son Llätzer. Palma Mallorca. Islas Baleares.

**Editado por: Grupo de Trabajo Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria**

**C/ Rafael del Riego, 38**

**28045 Madrid**

**Tel: +34 91 571 44 87 Fax:+34 91 571 45 86**

**Email: sefh@sefh.es**

**Web: <http://www.sefh.es>**

**ISSN 2386-4311**

