

FARMACOTECNIA

BOLETÍN INFORMATIVO

VOLUMEN 2. Nº 2 MAYO – AGOSTO 2012



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

SUMARIO

- Legislación: RD 16/2012 de 20 Abril
- Recursos electrónicos: *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*
- Unificación de criterios en formulación pediátrica
- Estudios de estabilidad de medicamentos citostáticos: Conferencia de consenso europea
- Estabilidad físico química de Bevacizumab 25 mg/ml en jeringas de polipropileno conservado a 4°C
- PNTs: Crema de Metadona 0,1%, Lidocaína 2% y Metronidazol 5%
- Nuevas materias primas.
- Novedades editoriales.
- Bibliografía formulación magistral.
- Bibliografía mezclas parenterales.
- Otras referencias bibliográficas

Legislación

Con la publicación del Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones, se viene a dar un paso más y a respaldar la elaboración y adecuación de medicamentos de forma individualizada en los servicios de Farmacia Hospitalaria. Una actividad indispensable para dar una respuesta a todos aquellos colectivos de pacientes para los cuales la industria farmacéutica no suministra las dosis y formas

farmacéuticas adecuadas. La atención farmacéutica llevada a cabo en las unidades de Farmacotecnia en el hospital son un pilar básico en la farmacoterapia actual, principalmente en los servicios de Pediatría, Onco-Hematología, Oftalmología, Unidad del Dolor, Cuidados Paliativos y en pacientes con enfermedades raras. El respaldo legal para poder desarrollar nuestra actividad es un requisito prioritario.

La manipulación y adecuación de medicamentos en el hospital (Real Decreto-ley 16/2012), capítulo IV:

Artículo 7. Manipulación y adecuación de preparaciones de medicamentos.

1. Con el fin de mejorar la eficacia en el uso de los medicamentos en el ámbito hospitalario, las comunidades autónomas podrán acreditar a los servicios de farmacia hospitalaria de su territorio para que en los mismos se puedan llevar a cabo operaciones de fraccionamiento, personalización de dosis y otras operaciones de remanipulación y transformación de medicamentos.

2. La acreditación prevista en el apartado anterior se efectuará de modo que se garantice el cumplimiento de las guías técnicas de buena práctica aplicables al caso por los servicios de farmacia hospitalaria donde se vayan a efectuar las operaciones señaladas.

3. Las guías de manipulación, fraccionamiento y dosificación personalizada se elaborarán bajo la tutela de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, recabando al efecto la colaboración de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y de expertos de reconocido prestigio.

<http://www.boe.es/boe/dias/2012/04/24/pdfs/BOE-A-2012-5403.pdf>

Recursos electrónicos de interés:

PHARMACEUTICAL INSPECCIÓN Co-operation Scheme <http://www.picscheme.org/>

La resolución: “*cm/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients*”, recomienda como sistema de calidad a aplicar para la elaboración de preparados farmacéuticos de menor riesgo, las PiC/s GPP (PE 010-3).

Las guías PiC/s son elaboradas por la Convención de Inspección Farmacéutica y el Programa de Inspección Farmacéutica de Cooperación (denominado conjuntamente PIC/s) que son dos instrumentos internacionales que proporcionan una cooperación activa entre los países y las inspecciones farmacéuticas en el campo de las GMPs (buenas prácticas de fabricación).

Su objetivo es liderar la implantación y el mantenimiento a nivel internacional de los estándares de buenas prácticas de fabricación y sistemas de calidad en el campo de los productos farmacéuticos.

Entre sus funciones está la armonización en el desarrollo y promoción de las normas GMP mediante la elaboración de documentos de orientación, formación de inspectores, evaluación de inspecciones ...

Hay 40 organismos que participan en las PIC/s entre los cuales se encuentra la Agencia Española del Medicamento.

Entre las guías que nos pueden resultar de interés y que se pueden descargar en la pag web están:

- PIC/s *Guide to good practices for the preparation of medicinal products in Healthcare Establishments* (PIC/s GPP) (PE 010-3).

El ámbito de aplicación de esta guía es la preparación de productos medicinales, elaborados en establecimientos sanitarios, para su administración directa al paciente. Siguiendo la estructura de la guía GMP para la industria, la guía PIC/s GPP se divide en 9 capítulos. El texto principal se completa con Anexos que suplementan la parte principal de la guía y donde se desarrollan normas generales para la preparación de productos medicinales específicos:

productos estériles (Anexo 1) y líquidos no estériles, cremas y pomadas (Anexo 2).

- PIC/s GMP Guide (PE 009-9). Dividida en tres documentos: Introducción, parte I y parte II y Anexos (dirigida principalmente a la industria farmacéutica).
- Validation of aseptic processes (PI-007-6). El objetivo de esta guía es proporcionar recomendaciones para la validación de los procesos asépticos. Incluye test de simulación de procesos. Selección de medios de cultivo, lectura de test...

UNIFICACIÓN DE CRITERIOS EN FORMULACIÓN PEDIÁTRICA Y SYMPOSIUM “RAFAEL ALVAREZ COLUNGA”

El 29 de Marzo de 2012 volvió a celebrarse en Sevilla por cuarto año consecutivo el Symposium “*Rafael Alvarez Colunga: Formulación Pediátrica. Unificación de Criterios*” organizado por la Asociación de Formulistas de Andalucía (AFA), un punto de encuentro y referente para la formulación pediátrica. Las ponencias, actas y conclusiones del IV Symposium que consideramos de gran interés y actualidad pueden descargarse de la página de AFA <http://www.formulistasdeandalucia.es/documentos.php>

COMISIÓN DE UNIFICACIÓN DE CRITERIOS Y TRABAJOS REALIZADOS:

En el 1ª symposium “*Rafael Alvarez Colunga : Formulación Pediátrica Unificación de Criterios*” celebrado en Sevilla en el año 2009 se sientan las bases para la constitución de la Comisión Permanente para la Unificación de Criterios en Formulación Magistral Pediátrica y el Instituto Tecnológico del Medicamento Individualizado.

La falta de especialidades farmacéuticas y su repercusión en pacientes pediátricos, la utilización de medicamentos en indicaciones o condiciones de uso distintas a las autorizadas (fuera de ficha técnica) y las diferencias en el desarrollo metabólico según la edad y peso de los pacientes hacen que la elaboración de medicamentos de forma individualizada sea una necesidad imprescindible para dar respuesta a una población tan compleja y vulnerable como la población pediátrica, sobre todo desde el punto de vista farmacológico . Por otra parte la variabilidad existente en el diseño y composición de fórmulas magistrales entre los diferentes hospitales, oficinas de

farmacia y comunidades autónomas exige la unificación de criterios para poder dar continuidad a los tratamientos pediátricos entre los diferentes niveles asistenciales.

La Comisión permanente está formada por representantes de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Servicios de Farmacia de Hospitales, Facultades de Farmacia de las Universidades de Granada, Sevilla y La Laguna, diferentes Servicios Farmacéuticos comunitarios, Asociación de Formulistas de Andalucía y principales proveedores de materias primas del país. La Comisión permanente tiene como objetivo la elaboración de protocolos de consenso unificados (composición, estabilidad y PNT) y su propuesta de inclusión en el Formulario Nacional como fórmulas magistrales tipificadas. Entre las formulaciones pediátricas más demandadas en hospitales y farmacias comunitarias, se procede al desarrollo de fórmulas seguras y de fácil reproducción, y se realiza el correspondiente estudio de estabilidad.

Se han elaborado, hasta la fecha, cuatro protocolos de consenso de los principios activos más utilizados en España en la población pediátrica:

Ranitidina	1000 mg
Jarabe simple	50 mL
Agua purificada	c.s.p.100 mL
Caducidad : 14 días en nevera protegido de la luz	

PNT y prospecto :

[http://www.formulistasdeandalucia.es/ficherosdocumentos/8771CAPTOPRIL%20PNT%20y%20prospecto\[1\].pdf](http://www.formulistasdeandalucia.es/ficherosdocumentos/8771CAPTOPRIL%20PNT%20y%20prospecto[1].pdf)

[http://www.formulistasdeandalucia.es/ficherosdocumentos/8771RANITIDINA%20PNT%20y%20prospecto\[1\].pdf](http://www.formulistasdeandalucia.es/ficherosdocumentos/8771RANITIDINA%20PNT%20y%20prospecto[1].pdf)

[http://www.formulistasdeandalucia.es/ficherosdocumentos/8771PROPANOLOL%20PNTy%20prospecto\[1\].pdf](http://www.formulistasdeandalucia.es/ficherosdocumentos/8771PROPANOLOL%20PNTy%20prospecto[1].pdf)

[http://www.formulistasdeandalucia.es/ficherosdocumentos/8771FUROSEMIDA%20PNT%20y%20prospecto\[1\].pdf](http://www.formulistasdeandalucia.es/ficherosdocumentos/8771FUROSEMIDA%20PNT%20y%20prospecto[1].pdf)

GUÍA PARA REALIZAR ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE FÁRMACOS CITOSTÁTICOS: CONFERENCIA DE CONSENSO EUROPEA.

C Bardin, A Astier, A Vulto, G Sewell, J Vigneron, R Trittler, M Daouphars, M Paul, M Trojniak, F Pinguet. Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: a European consensus conference.

Annales Pharmaceutiques Françaises 2011; 69: 221-231

<http://www.sfpo.com/IMG/pdf/guidelines.pdf>

Los datos de estabilidad de las soluciones reconstituidas o diluidas de medicamentos citostáticos suelen estar limitados a 24h generalmente por razones microbiológicas pero no basados en datos de estabilidad química. En la práctica diaria, las unidades centralizadas de mezclas intravenosas necesitan conocer datos de estabilidad adicionales para poder asumir la práctica clínica de dichos medicamentos, de forma que se consiga un uso seguro de los mismos, optimizar la preparación y reducir su costo.

Por ejemplo la implantación de nuevos conceptos como el “dose banding” basado en la elaboración de lotes de determinados citostáticos a dosis establecidas, requiere que dichos citostáticos

Captoprilo 1mg/mL
Captopril..... 100 mg EDTA disodico..... 10 mg Agua purificada c.s.p.100 mL
Caducidad : 30 días nevera y protegido de la luz
Propranolol 1 mg/mL
Propranolol.....100 mg Agua conservans.....20 mL Acido citrico 25 %..... 0,4 mL Jarabe simple..... c.s.p.100 mL
Caducidad : 60 días en nevera protegido de la luz
Furosemida 2mg/mL solución
Furosemida Ph.Eur. 200 mg Sodio metil paraben (NipaginR) 68 mg Sodio propil paraben (NipazolR) 34 mg Sodio fosfato 12 hidratos 6.840 mg Acido citrico monohidratado 58 mg Jarabe simple.....40 mL Agua purificada c.s.p.....100 mL
Caducidad : 14 días en nevera protegido de la luz
Ranitidina 10 mg/ml

tengan una caducidad de 28-84 días para que resulte eficiente.

El objetivo primario del documento de consenso era identificar aquellas cuestiones no resueltas en la metodología de estudios de estabilidad de las guías ICH que permitan responder a las situaciones clínicas y la elaboración farmacéutica de los medicamentos citostáticos.

Algunas cuestiones que discute y desarrolla el documento:

- Límites de estabilidad: recomienda que se establezcan en función del tipo de fármaco (índice terapéutico) y la vía de administración, de forma que no se utilice de forma generalizada el T90.
- Estabilidad física. Debe ser sistemáticamente evaluada, sobre todo la formación de precipitados; especialmente importante para la vía intratecal, intraocular e intraarterial. Discute los métodos más adecuados para su realización.
- Evaluación química y validación de métodos analíticos. Utilizar ensayos de estabilidad validados que sean capaces de separar los productos de degradación que se puedan formar durante la infusión del fármaco.
- Aspectos analíticos:
 - a) número y análisis de muestras
 - b) temperatura del estudio. Recomienda realizar diseños con temperaturas secuenciales para reproducir problemas observados en la práctica clínica.
- Esterilidad: necesarios en caso de preparaciones que se vayan a almacenar durante tiempos prolongados, cuando el fármaco vaya diluido en Dextrosa, o en preparados que contengan proteínas.
- Estudios de estabilidad de proteínas terapéuticas como los anticuerpos.
 - Inestabilidad física. Utilización de métodos turbidimétricos, de dispersión

dinámica de luz (DLS), cromatografía de exclusión por tamaño (SEC)... Realizar pruebas en condiciones de estrés típicas de la práctica diaria, p.e. agitación.

- Inestabilidad química. Recomienda realizar un mínimo de 3 métodos de separación, p.e. cromatografía de intercambio iónico (IEC), SEC y mapa peptídico, aunque se pueden utilizar otros métodos alternativos o complementarios como espectrometría de masas
- Estabilidad biológica. Consideran que la determinación de la actividad farmacológica remanente por un ensayo biológico debe ser complementaria a un estudio físico-químico, por la incapacidad de los métodos biológicos de detectar bajos niveles de productos de degradación o agregados que puedan producir reacciones graves.

Proponen un nuevo concepto de estabilidad más próximo a la práctica clínica que complemente las guías establecidas orientadas a la estabilidad de fármacos para su comercialización, y que permitan una elaboración centralizada más flexible, segura y costo-efectiva.

ESTABILIDAD FÍSICO-QUÍMICA DE BEVACIZUMAB 25 mg/ml EN JERINGAS DE POLIPROPILENO CONSERVADO A 4°C.

En la comunicación poster descrita a continuación y presentada en el congreso de La Société Française de Pharmacie Oncologique del 2011 se evaluó la estabilidad físico-química de la solución comercial de bevacizumab en jeringas de polipropileno y conservadas a 4° C para su administración intraocular.

Se elaboraron tres lotes de jeringas conteniendo cada una 150 µL de Bevacizumab

25 mg/mL y conservadas a 4°C, dos lotes se protegieron de la luz y un lote se conservó sin fotoprotección.

El estudio de la estabilidad físico-química se realizó mediante cromatografía de exclusión por tamaños (SEC), cromatografía iónica y mapa peptídico; espectrometría UV y dispersión dinámica de la luz (DLS) para medir el tamaño de partícula. Tiempos de muestreo: 0, 14, 30, 60, 90 y 180 días.

Los resultados del estudio muestran que la solución de bevacizumab 25mg/mL envasada en jeringas de polipropileno y conservada a 4ª C es estable durante al menos 3 meses (ausencia de agregación, absorbancia sin modificar a 279 nm, sin cambio en el perfil iónico, ningún pico de fragmentación y sin cambios en el tamaño de partícula).

V. Vieillard, A. Cauvin, E. Roumi, MC. Despiou, M. Laurent, S. Voytenko, A. Astier, M. Paul Stabilité physico-chimique du bévacizumab à 25 mg/mL conservée à 4°C en seringue polypropylène. SFPO Congress, France, 29/12/2011

<http://www.infostab.fr/upload/files/cfb839932f1225d87a4d4b63785a28f27496dbb8/Posterbeva.pdf>

[Consulta: 7 de mayo 2012]

PNTs DE FÓRMULAS MAGISTRALES

Adjuntamos en el anexo del boletín el PNT de elaboración desarrollado por el Servicio de Farmacia del *Complejo Hospitalario de Pontevedra* sobre la elaboración de la crema de Metadona 0,1%, Lidocaína 2% y Metronidazol 5% utilizada en el tratamiento paliativo de úlceras ginecológicas de etiología tumoral.

NUEVAS MATERIAS PRIMAS COMERCIALIZADAS EN ESPAÑA POR LABORATORIOS AUTORIZADOS:

ACOFARMA (http://www.acofarma.com/)	FAGRON (http://www.fagron.es/)
<ul style="list-style-type: none"> - CLOMIPRAMINA clorhidrato - HEPARINA SÓDICA - GABAPENTINA - TALIDOMIDA (bajo petición) 	<ul style="list-style-type: none"> - ENTERIcaps (cápsulas gastroresistentes) - DRYcaps (cápsulas para p.a. higroscópicos) - PENTRAVAN (vehículo transdérmico O/W para formulaciones de tratamiento de dolor o terapia de reemplazo hormonal bioidéntica (BHRT))

NOVEDADES EDITORIALES:

- **Handbook of Pharmaceutical Excipients.** Rowe, Raymond C; Sheskey, Paul J; Cook, Walter G; Fenton, Marian E. Jun 2012. Seventh edition. ISBN 978 0 85711 027 5. 1064 pg.

BIBLIOGRAFIA FORMULAS MAGISTRALES

BENZIDAMINA- MORFINA	Zur Eyal. Oral Mucositis: Etiology and Clinical and Pharmaceutical Management. <i>Int J Pharm Compound.</i> Jan/Feb 2012;16(1): 22-33.
-----------------------------	--

CAPTOPRIL	Veran N, Vigneron J, Zenier H, Ménétré S, May I, Demoré Etude de stabilité de gélules de captopril destinées à la pédiatrie. (Stability study of captopril capsules) B.University Hospital of Nancy, France Poster presented during the SNPHEU Congress (French congress of hospital pharmacists)
CLONAZEPAM (caramelos, solución para enjuagues, gel adhesivo)	Zur Eyal. Burning Mouth Syndrome: A Discussion of a Complex Pathology. <i>Int J Pharm Compound 2012; 16 (3): 196-205</i>
3-4 DIAMINOPIRIDINA	D. M. Green, A. C. Jones and K. R. Brain.Content variability of active drug substance in compounded oral 3,4 diaminopyridine products. <i>Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2012; 37 (1): 53-57.</i> http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2710.2011.01249.x/full
GLUTARALDEHIDO	McElhiney Linda F. Glutaraldehyde-treated Autologous Pericardium Used in Valve Repairs. <i>Int J Pharm Compound. Jan/Feb 2012; 16 (1): 12-16.</i>
OMEPRAZOL	Whaley Paul A, Voudrie Mark A II, Sorenson Bridget.Stability of Omeprazole in SyrSpend SF Alka (Reconstituted). <i>Int J Pharm Compound Mar/Apr 2012; 16(2): 164-166.</i>
PENTOXIFILINA	Gupta Vishnu D .Chemical Stability of Pentoxifylline in a Topical Cream. <i>Int J Pharm Compound. Jan/Feb 2012; 16(1): 80-81.</i>
ROSA DE BENGALA/ AZUL BRILLANTE	McElhiney Linda F. I See Colors: Using Vital Dyes in Diagnosing Ophthalmic Disease. <i>Int J Pharm Compound 2012; 16 (3): 190-195</i>
SUCRALFATO	Zur Eyal. Gastrointestinal Mucositis: Focus on the Treatment of the Effects of Chemotherapy and Radiotherapy on the Rectum. <i>Int J Pharm Compound 2012; 16(2):117-124.</i>
TALIDOMIDA	Shawna Kraft, Cary E. Johnson, and Ryan P. Tyler. Stability of an extemporaneously prepared thalidomide suspension. <i>Am J Health Syst Pharm; 69: 56-58.</i>
TEMOZOLAMIDA	Kodawara T, Mizuno T, Taue H, Hashida T, Yano I, Katsura T, Inui K. Evaluation of Stability of Temozolomide in Solutions after Opening the Capsule. YAKUGAKU ZASSHI, Vol. 129 (2009) No. 3 pp.353-357 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19252393
VANCOMICINA	Whaley Paul A, Voudrie Mark A II .Stability of Vancomycin in SyrSpend SF. <i>Int J Pharm Compound Mar/Apr 2012 ;16(2): 167-169.</i>

BIBLIOGRAFIA MEZCLAS INTRAVENOSAS

AMIODARONA	<p>Berthouzoz S, Berger M, Grouzmann M.-C, Pannatier. CIVAS : formulation et stabilité de l'amiodarone 12.5 mg/ml dans du glucose 5%. A. Poster presented at the last GSASA-Pharmasuisse Congress, Interlaken November 30th-1er December 1, 2011, Switzerland. (Can be downloaded on the website of the University Hospital of Lausanne)</p>
AMOXICILINA	<p>Arlicot, N.; Marie, A.; Cade, C.; Laffon, M.; Antier, D Stability of amoxicillin in portable pumps is drug concentration dependent. <i>Pharmazie</i> ; 2011, 66, 8 : 631-632</p>
ANESTÉSICOS LOCALES - OPIÁCEOS	<p>Microbiological stability of solutions containing local anesthetics and opioids in closed infusion systems used for epidural analgesia. Böttcher, K.; Meissner, W.; Edel, B.; Hartmann, M. <i>Pharmazie</i> 2011; 66, 10: 810</p>
BEVACIZUMAB	<p>-V. Vieillard, A. Cauvin, E. Roumi, MC. Despiau, M. Laurent, S. Voytenko, A. Astier, M. Paul. Stabilité physico-chimique du bévacizumab à 25 mg/ml conservé à 4°C en seringue polypropylène 1 : GH Henri Mondor, Service Pharmacie, 2 : Hôpital de Quinze-Vingts, Service Pharmacie, <i>Poster presented at the last SFPO Congress Mandelieu, France October 2011.</i> http://www.infostab.fr/index.php?pg=04_02#</p>
	<p>-M. Paula, V. Vieillarda, E. Roumia, A. Cauvina, M.C. Despiaub, M. Laurentb, A. Astiera Long-term stability of bevacizumab repackaged in 1 mL polypropylene syringes for intravitreal administration.  1. Unité pharmaceutique de recherche en essais cliniques, département de pharmacie, CHU Henri-Mondor, AP-HP, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France 2. Service de pharmacie, centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingt, 75012 Paris, France <i>Article published in Ann Pharm Fr (2012)</i> http://www.infostab.fr/index.php?pg=04_02#</p>
BORTEZOMIB	<p>Perissutti M, Vigneron J, Zenier H, Maty I, demoré B. Stability of bortezomib 1 mg/ml solutions in polypropylene syringes: Application to the daily practice of a centralized unit. <i>Poster presented during the last EAHP Congress Milan, Italy March 2012.</i></p>
CALCIO CLORURO	<p>Kiser T.H, Barber G.R, Robinson A Managing the Intravenous Calcium Shortage: Evaluation of Calcium Chloride Stability in</p>

	0.9% Sodium Chloride and Dextrose 5% Water Polyvinyl Chloride Bags. <i>Hosp Pharm</i> 2012; 47, 1: 27-30
CALCIO GLUCONATO, MAGNESIO SULFATO	Natasha Beauregard, Nicolas Bertrand, Annick Dufour, Olivier Blaizel, and Grégoire Leclair. Physical compatibility of calcium gluconate and magnesium sulfate injections. <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2012 69:98.
CARBOPLATINO DOCETAXEL PLAQUITAXEL L-CARNITINA	Zhang Yang, Scarlett Cameron, Hutson Paul .Stability of Carboplatin, Paclitaxel, and Docetaxel with Acetyl-L-carnitine During Simulated Y-site Administration. <i>Int J Pharm Compound. Jan/Feb 2012;16(1): 82-85</i>
CEFUROXIMA	M.Carbonne, S.Henn-Ménétré, I.May. Stability of cefuroxime solution in polypropylene syringes :a review.  Pharmacy, Brabois Hospital, Nancy University Hospital, France Poster presented during the last EAHP congress, Milano, Italy, March 2012 http://www.infostab.fr/index.php?pg=04_02#
CITARABINA, METOTREXATE, METILPREDNISOLONA SUCCINATO	Matthias D'Hondt, Elien Vangheluwe, Sylvia Van Dorpe, Jente Boonen, Tiene Bauters, Brigitte Pelfrene, Johan Vandenbroucke,Hugo Robays, and Bart De Spiegeleer. Stability of extemporaneously prepared cytarabine, methotrexate sodium, and methylprednisolone sodium succinate <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2012 69:232-240.
DAPTOMICINA/HEPARINA	Garcia A.S, Lopez R.O, Iglesias N.N, Barrera J.C et al.Development and validation of a method to study the mixture daptomycin/heparin in Ringer Lactate by High Performance Liquid Chromatography (HPLC). University hospital San Cecilio, Granada, Spain. Poster EAHP congress, Milano, Italy, March 2012 http://www.infostab.fr/index.php?pg=04_02
DOBUTAMINA	Patel N, Taki M, Tunstell P, Forsey P, Forbes B.Stability of dobutamine 500 mg in 50 ml syringes prepared using a Central Intravenous Additive Service. <i>Eur J Hosp Pharm</i> 2012;19:52-56.
FILGRASTIM	Burnett B, Radic I. Stability of Hospira filgrastim following changes to thermal and photic storage conditions.. <i>EJHP Practice</i> 2011; 17, 5: 49-56.
HIDROCORTISONA	C. Boin, G. Ubeaud-Sequier, L. Perello, AC Gairard-Dory, B. Gourieux. Etude de stabilité Physico-chimique d'une solution d'hydrocortisone 1 mg/mL.. University Hospital of Strasbourg, France. Poster presented at the SNPHEU Congress in France, September 2011.

INFLIXIMAB	<p>Salmeron A., Navas N, Cabeza J, Lario A, Longobardo V, Ortega R, Capitán LF. Proteomic approach to investigating the molecular integrity of infliximab after reconstitution and dilution in typical hospital conditions. University hospital San Cecilio, Granada, Spain. University of Granada. -Poster presented during the last EAHP congress, Milano, Italy, March 2012. http://www.infostab.fr/index.php?pg=04_02</p>
INSULINA REGULAR	<p>Bonnie C. Greenwood, PharmD, BCPS1, Megan A. Chesnick, PharmD, BCPS2, Paul M. Szumita, PharmD, BCPS3, Caryn Belisle, RPh4, Michael Cotugno, RPh5 Stability of Regular Human Insulin Extemporaneously Prepared in 0.9% Sodium Chloride in a Polyvinyl Chloride Bag. <i>Hospital Pharmacy 2012; 47: 367-370.</i></p>
LORAZEPAM	<p>Vellema J, Hunfeld N.G.M, Van den Akker H.E.A, ter Horst J.H. Avoiding crystallization of lorazepam during infusion <i>Eur J Pharm Sci 2011 ; 44 : 621-626</i></p>
MAGNESIO SULFATO	<p>Brian E. Sayre, PharmD, Terrence Prettyman, BS Pharm and Gagan Kaushal, PhD. Extended Stability of Magnesium Sulfate Infusions Prepared in Polyolefin Bags. <i>Hospital Pharmacy 2012; 47: 289-292.</i></p>
MORFINA SULFATO, LEVOPROMAZINA CLH	<p>N. F. Al-Tannak, C. G. Cable, D. A. McArthur and D. G. Watson-A stability indicating assay for a combination of morphine sulphate with levomepromazine hydrochloride used in palliative care. <i>Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2012; 37: 71-73.</i></p>
RAMIFENTANILO SUFENTANILO	<p>Humbert-Delaloye V, Berger M, Voirol P, Pannatier A. In vitro compatibility of remifentanil hydrochloride and sufentanil citrate with selected drugs. <i>Eur J Hosp Pharm 2012;19:57-64.</i></p>
VANCOMICINA/ CEFTAZIDIMA	<p>M.Carbonne, S.Henn-Ménétré, I.May. Stability of pharmacy-prepared vancomycin and ceftazidime-fortified antibiotic eye drops and solutions in polypropylene syringes : a review - 12/06/2012  Pharmacy, Brabois Hospital, Nancy University Hospital, France Poster presented during the last EAHP congress, Milano, Italy, March 2012 http://www.infostab.fr/index.php?pg=04_02#</p>

OTRAS REFERENCIAS

<p>M. Kovac, G. Mitic and Z. Kovac. Miconazole and nystatin used as topical antifungal drugs interact equally strongly with warfarin . <i>Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics</i> 2012; 37:45-48.</p>
<p>T. Yagi, T. Naito, Y. Mino, Y. Takashina, K. Umemura and J. Kawakami. Rapid and validated fluorometric HPLC method for determination of gabapentin in human plasma and urine for clinical application. <i>Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics</i> 2012; 37: 89-94.</p>
<p>J.-D. Hecq, D. Vanbeckbergen, J. Jamart, L. Galanti. Physico-chemical analysis of several injectable drug in ready-to-use infusion after microwave freeze-thaw treatment and final storage at 5±3°C. <i>Annales Pharmaceutiques Françaises</i> 2011; 69, 5 : 270-276</p>
<p>Kate Traynor. OSHA revises hazard communication standard. <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2012; 69:818-820.</p>
<p>University of Illinois at Chicago College of Pharmacy, Drug Information Group. Drugs to Be Used With a Filter for Preparation and/or Administration. <i>Hospital Pharmacy</i> 2012; 47: 351-359</p>
<p>C Bardin, A Astier, A Vulto, G Sewell, J Vigneron, R Trittler, M Daouphars, M Paul, M Trojniak, F Pinguet. Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: a European consensus conference. <i>Annales Pharmaceutiques Françaises</i> 2011; 69: 221-231 http://www.sfpo.com/IMG/pdf/guidelines.pdf</p>

Autores: Grupo FT SEFH:

- Carmela Dávila Pousa. Complejo Hospitalario de Pontevedra

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

- M^a Nieves Vila Clérigues. Hospital Universitario y Politécnico La Fé. Valencia

e-mail: vila_mni@gva.es

**CREMA DE METADONA 0,1% LIDOCAINA 2% Y
METRONIDAZOL 5%**

Cantidad total a preparar : 500 g

COMPOSICIÓN (principios activos y excipientes):

1. Metadona CIH 0,5 g
2. Lidocaina CIH.....10 g
3. Metronidazol.....25 g
4. Neo PCL autoemulsionable O/W...125 g
5. Glicerina.....25 g
6. Nipagín0,4 g
7. Nipasol.....0,1 g
8. Agua estéril314 mL
9. Propilenglicol c.s.

MATERIAL Y UTILLAJE:

Balanza de precisión, mortero, probeta, agitador magnético , vaso de precipitados, baño termostático y batidora.

MODUS OPERANDI :

Pesar los componentes según PN/L/OF/001/01.

Se aplica el procedimiento general de elaboración de Emulsiones (PN/L/FF/002/00):

- En un vaso de precipitados colocar Neo PCL autoemulsionable O/W (fase oleosa) y fundir en un baño termostático a 70 °C (Punto de fusión Neo PCL O/W : aprox. 50 ° C).
- En otro vaso de precipitados calentar a la misma temperatura el agua estéril (fase acuosa) y añadir Nipagín y Nipasol hasta total disolución . Posteriormente incorporar la metadona y lidocaína . Añadir la glicerina y disolver con agitador magnético hasta completa disolución.
- Cuando la fase oleosa esté fundida retirar ambos vasos del baño y adicionar poco a poco y en caliente fase acuosa sobre fase oleosa con agitación continua.
- Continuar con agitación hasta que la crema alcance una temperatura de 30 -35° C.
- En un mortero pulverizar finamente el metronidazol y humectar con unas gotas de propilenglicol hasta formar una pasta.

- A continuación incorporar poco a poco sobre el mortero la emulsión previamente preparada, y mezclar hasta total homogenización con batidora.

ENVASADO: Tarros de plástico topacio con tapa y rosca de 125 mL

CADUCIDAD Y CONSERVACION: 3 meses. Mantener el recipiente bien cerrado, en lugar fresco, seco y protegido de la luz.

CONTROLES ANALÍTICOS : Evaluación de los caracteres organolépticos .Crema de color blanco , sin grumos y untuosa al tacto. Verificación del peso.

TERAPÉUTICA :

Uso Tópico. Tratamiento paliativo en úlceras principalmente de etiología tumoral ginecológicas. Acción analgésica y antimicrobiana, reducción del mal olor. En unidades de Cuidados Paliativos y Hospitalización a Domicilio.

BIBLIOGRAFÍA:

- [Gallagher RE](#), [Arndt DR](#), Hunt KL. Analgesic effects of topical methadone: a report of four cases. Clin J Pain. 2005 Mar-Apr;21(2):190-2.
- Metronidazol en crema acuosa . Formulación Magistral de Medicamentos, 2ª Ed. COF Pontevedra. 2003.
- Crema base NEO PCL W/O. Formulación Magistral de Medicamentos, 2ª Ed. COF Pontevedra. 2003.
- www.acofarma.com